



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Evaluating the effects of smoking during pregnancy and maternal anemia on neonatal parameters Canan SATIR ÖZEL, Habra BABASOY, Süleyman ÖZEN, Emel ALHAJA, Mustafa ÇAKIR, Gamze ERDEM, Abdülkadir TURGUT

Bir üniversite hastanesinde hekimlik değer algısına bakış Melikşah DÜNDAR, Furkan UCA, Salih KAVUKÇU

Anxiety and obsession levels of healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A comparison of the peak and post-peak period. Ali DAYI, Hilal Nur ALAYBEYOĞLU, Senem KORUK

Side Effects of Immunosuppressive Treatments in Primary Glomerulonephritis Tuba YÜCE İNEL, Halil YAZICI, Özgür Akın OTO, Erol DEMİR, Sevgi SAÇLI ALİMOĞLU, Ali Rıza UÇAR, Ahmet Burak DİRİM, Savaş ÖZTÜRK, Aydın TÜRKMEN

Association of monocyte-to-lymphocyte ratio and practical nutritional indicators in peritoneal dialysis patients Aysu OKUMUŞ, Yelda DELİGÖZ BİLDAÇI, Mehmet ASİ OKTAN, Caner ÇAVDAR Serpil Müge DEĞER

Akredite tıbbi laboratuvarlar için bir kalite göstergesi: Hasta memnuniyet anketi hakkında retrospektif çalışma Seher KABUL, Tuncay KÜME, Sezer UYSAL, Songül BAYRAM DELİBAŞ, Özgür APPAK

Evaluation of the Frequency of Kidney Injury in the PACU: A Prospective Observational Study

Farid HAJİLİ, Volkan HANCI, Şule ÖZBİLGİN, Erol GÖKEL, Pınar AYYAT, Dilek ÖMÜR

What is the role of an endoscopist in foreign body management in the upper gastrointestinal tract in adults? Süleyman DOLU

Ege Üçüncü Yaş Üniversitesindeki 60 yaş ve üzeri bireylerde obezite varlığı, beden ağırlığı algısı ve ilişkili etmenler ElifDila İMANÇER, Hatice ŞİMŞEK, Sevnaz ŞAHİN, Buğçe Kamer BAYBAŞ

Evaluation of the Basic Life Support Training Provided to Search and Rescue Staff Sevdâ DEMİRÖZ YILDIRIM, Mustafa Cem TÜRKMEN, Kader DEMİRÖZ

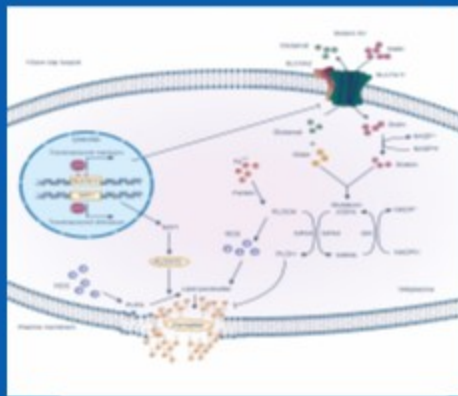
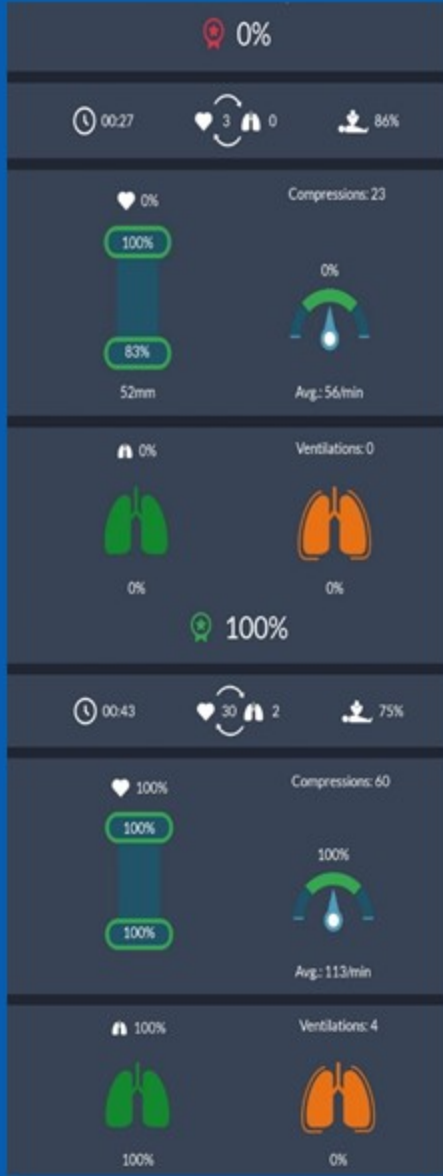
The relationship between clinical and ultrasound findings and changes in treatment in patients with lateral epicondylitis: 6 month- results Kadir SONGÜR, Banu DİLEK, Nihan ERDİNÇ GÜNDÜZ, Hülya ELÜDOKUZ, Onur BAŞÇI, Selmin GÜLBAHAR, Mustafa Hulusi ÖZKAN

COVID-19 Enfeksiyonu Olan Geriatrik Hastalarda Yoğun Bakıma Yatışı Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler Pınar ŞEN, Tuna DEMİRDAL

Risk factors and mortality associated with Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections; a tertiary hospital experience from Türkiye Tuba TATLI KIŞ, Yıldız TEZEL, Feride TAMAY TATLI, Süleyman YILDIRIM, Can BİÇMEN, Cenk KIRAKLU

Tiroid Papiller Mikrokarsinomun Moleküler Özellikleri Yasemin ŞAHİN, Melih Güray DURAK

Ferroptoz; Mekanizmaları ve kanser metabolizmasındaki rolü Nuseybe AKBAL Duygu KIRKIK Sevgi KALKANLITAŞ





DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 38
Yıl / Year : 2024

Sayı / Number :3

Cilt/Volume: 38

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: Aralık/December 2024



EISSN:

2602-3148

**DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 38

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: 2024

Sayfa/Pages:133-302

EISSN:2602-3148

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Erdem Silistreli, DEUTF Kalp Damar Cerrahisi AD, DEUFM, Dept. of Cardiovascular Surgery

Editörler / Editors

Caner ÇAVDAR DEUFM İç Hastalıkları AD, Nefroloji Bilim Dalı, Dept of Internal Medicine Nephrology

Banu LEBE, DEUFM Patoloji AD, Dept. of Pathology

Canan Aslı YILDIRIM, DEUFM Göz AD, Dept. of Ophthalmology

Cenk UMay, DEUFM Radyasyon Onkolojisi AD, Dept. of Radiation Oncology

Didem ÖZ, DEUFM İç Hastalıkları AD Nefroloji Bilim Dalı, Dept. of Neurology

Emel SOKULLU Biyofizik , Koç University, Dept. of Biophysics

Gazi ARSLAN, DEUFM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Dept. of Pediatrics

Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK, DEUFM Göğüs Hastalıkları AD, Dept. of Chest Diseases

Hikmet TUNÇ TIMUR, DEUFM Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Dept. of Obstetrics & Gynecology

Nilay DANIŞ, DEUFM İç Hastalıkları AD, Dept. of Internal Medicine

Nur ARSLAN, DEUFM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Dept. of Pediatrics
Serap CİLAKEK MIÇILI, DEUFM Histoloji Embriyoloji AD, Dept. of Histology and Embryology
N. Sinem GEZER, DEUFM Radyoloji AD, Dept. of Radiology
Tayfun BIŞGIN, DEUFM Genel Cerrahi AD, Dept. of General Surgery

İstatistik Editörü/ Statistical Editor

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:
Müjde UZHAN

Yönetim Yeri/Managerial Office:
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

Yayının Türü: Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

Erişim Adresi/ URL:

[http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

[fakultesidergisi/](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

4122290

tipdergisi@deu.edu.tr

Tel/Phone: +90 232
eposta/e-mail:

Yazışma Adresi / Correspondence Address: Dokuz

Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR
/TÜRKİYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

Evaluating the effects of smoking during pregnancy and maternal anemia on neonatal parameters

SİĞARA KULLANIMININ VE MATERNAL ANEMİNİN FETAL DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ VE YENİDOĞAN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

 Canan SATIR ÖZEL¹,  Hatıra BABASOY²,  Süleyman ÖZEN²,  Emel ALHAJA²,  Mustafa ÇAKIR³,  Gamze ERDEM¹,  Abdülkadir TURGUT²

¹ Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye

² Istanbul Medeniyet University, Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology, Türkiye

³ Istanbul Medeniyet University, Medical School, Department of Public Health, Türkiye

ABSTRACT

Aim: It is well-known that smoking and anemia have unfavorable effects on the fetus. For this reason pregnant women should always be advised to stop smoking, should be screened for anemia and be given iron replacement therapy. Our aim in this study was to evaluate the negative effects smoking and maternal anemia have on the birth weight and neonatal outcomes.

Materials and methods: 1021 women who delivered in our clinic were included in the study. Those included were either smokers and anemic or non-smokers but anemic. Neonatal outcomes such as birth weight and week, Apgar scores, umbilical cord lactate level, bilirubin values, and intensive care needs were compared.

Results: In the study population, smoking habit was detected with a rate of 10.8% and anemia at a rate of 30.3%. When compared to non-smokers, birth weight (3079.4 (415.8) vs 3272.3 (442.1), [P<0.001]) and birth week (39.3 (1.0) vs 39.6 (1.0), [P=0.029]) were found to be statistically significantly lower in the smokers group. It was observed that smoking did not make a statistically significant difference in terms of APGAR scores, lactate and bilirubin levels, and neonatal intensive care need among the smokers and non-smokers group. Moreover, to make sure smoking was not masking the effects of anemia, the non-smoker group was divided into anemic and non-anemic subgroups. Despite that, anemia did not result in statistically significant differences between the subgroups.

Conclusion: Pregnant women should be advised to quit smoking as it has significant effects on the fetus.

Keywords: Anemia, Pregnancy, Smoking, Neonatal Outcomes.

ÖZ

Giriş: Sigaranın ve aneminin gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Gebelikte sigaranın bırakılması, ayrıca anemi taraması ve demir replasmanı önerilmektedir. Amacımız sigara ve aneminin doğum ağırlığı ve yenidoğan sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

CANAN SATIR ÖZEL

Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
E-posta: drcanansatirozel@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5287-5114>

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde doğum yapan 1021 kadın sigara içenler, anemisi olanlar, sigara içmeyenlerden anemisi olanların doğum ağırlığı ve haftası, Apgar skorları, umbilikal kord laktat seviyesi, bilirubin değerleri, yoğun bakım ihtiyaçları gibi yenidoğan sonuçları açısından kıyaslandı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunda sigara alışkanlığı %10,8 ve anemi %30,3 oranında tespit edildi. Sigara alışkanlığı olanlarda olmayanlarla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak doğum ağırlığı (3079,4 (415,8) vs 3272,3 (44,1), [P<0,001]), doğum haftası (39,3 (1,0) vs 39,6 (1,0), [P=0,029]) daha düşük bulundu. Sigaranın APGAR skorları, laktat ve bilirubin seviyesi, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı fark yaratmadığı izlendi. Sigaraya bağlı olabilecek riskleri ortadan kaldırmak için sigara içmeyen popülasyondaki anemi grubu oluşturuldu. Maternal aneminin ve sigara içmeyen gruptaki maternal aneminin yenidoğan sonuçlarında anlamlı değişikliğe sebep olmadığı görüldü.

Sonuç: Gebe kadınlara sigara bırakması tavsiye edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Gebelik, Sigara, Yenidoğan Sonuçları

Follow up of fetal growth and development is very important to estimate fetal well-being. Low birth weight is an important risk factor for perinatal morbidity and mortality. In addition to the placenta which has direct effects on the fetal growth and well-being, there are also other factors like maternal chronic systemic diseases, maternal infections, nutrition, bad habits like smoking and excess maternal weight gain during pregnancy which also affect the fetal development (1). Unfortunately, smoking during pregnancy is our generation's biggest public health problem. It is known that smoking during pregnancy has adverse effects on the mother and fetus. As a result of campaigns done to prevent smoking during pregnancy, smoking in the United States have decreased from 13.2% in 2006 to 7.2% in 2016 (2). It is not possible to estimate the true prevalence as cigarette consumption varies significantly based on the social structure. The use of cigarettes and tobacco products is associated with increased maternal, perinatal and neonatal morbidity and mortality. In a study conducted in the United States, a total of 5%-8% preterm births, 13%-19% of intrauterine growth restriction in term newborns, 5%-7% of preterm birth-related deaths and sudden infant death syndrome cases were reported in the country and 23-34% of them were associated with prenatal smoking (2).

Anemia is a public health problem among the females in the reproductive age. A study done in our country showed that smoking especially in the 3rd trimester resulted in newborns with low birth weight. Whereas the same study showed that high maternal hemoglobin levels are correlated with higher birth weights (3). Therefore, maternal anemia is correlated with increased perinatal morbidity and mortality. A longer hospital stay after delivery, preeclampsia, placenta previa, and therefore cesarean delivery are more common among anemic women (4). Anemia is associated with preterm birth, being small for gestational age, low fifth-minute Apgar score, and an increased risk of perinatal and neonatal death (4). In addition, maternal anemia is associated with an increased risk of ablation placenta, postpartum hemorrhage, and fetal malformations. It has been shown that the risk of maternal shock, need for intensive care, maternal death, fetal growth restriction, and stillbirth increases in moderate and severe anemia (5).

The aim of our study was to compare the effects of smoking and anemia on neonatal outcomes like neonatal birth weight of those born after the 37th gestational week.

MATERIALS AND METHODS:

After obtaining approval from the hospital's clinical research ethics committee (2022/0215), pregnant

women and newborns who gave birth in our clinic between 01.01.2021 and 31.12.2021 were retrospectively screened.

The females included in the study were those who gave birth at their or after the 37th week of pregnancy with a body mass index between 18.5-30, those who gave birth to a single live neonate by vaginal delivery or C-section. Our exclusion criteria were pregnant women who gave birth before 37 weeks of gestation, stillbirths, those with a body mass index below 18.5 or above 30, pregnant women with systemic disease (preeclampsia, gestational diabetes, gestational hypertension, hypo-hyperthyroidism, hematological disease, etc.), multiple pregnancies, uterine or fetal anomalies.

In the study, gestational week was calculated according to the last menstrual period (LMP). However, in cases with inconsistent LMP, it was calculated according to the first trimester ultrasound scan. Maternal anemia was defined as a hemoglobin (Hb) level below 11 mg/dL. Based on the prenatal maternal hemoglobin levels, the participants were divided into two groups. Those with a hemoglobin below 11 g/dL were in the anemic group and those with a hemoglobin value equal to or above 11 g/dL were in the non-anemic group. The newborns were divided into 3 groups according to their birth weight as small for gestational age (SGA) if birth weight was below 2500 g, as large for gestational age (LGA) if birth weight was over 4000 g, and as appropriate for gestational age (AGA) if birth weight was between 2501-3999 g. Body mass index (BMI) was calculated according to the prenatal weight of the pregnant women. Participants included in our study had a body mass index (BMI) between 18.5 and 30 as according to the World Health Organization's obesity classification a BMI of 18.5 is underweight a BMI above 30 is obesity. Patients who smoked before pregnancy but quit during pregnancy were placed in the non-smoker group.

The newborn outcomes of birth week, birth weight, Apgar Scores at the first and fifth minutes, umbilical cord blood lactate levels, need for neonatal intensive care, transient tachypnea of neonate and neonatal bilirubin levels were compared.

Statistical Methods

Data analysis was made with the help of SPSS 26.0 program and was studied with a confidence level of 95%.

We used frequency or percentage (n(%)) to quantify our categorical (qualitative) variables. For our numerical (quantitative) variables mean, standard deviation (Mean±sd), minimum, maximum and median (M) statistics are given. Mann Whitney U test, Pearson Chi Square test and Fisher's exact chi-square test were applied. A p value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

By taking our inclusion criteria into consideration, a total of 1049 patient admissions between 01.01.2021 and 31.12.2021 were scanned, 28 patients who gave birth before 37 weeks of gestation were excluded from the study, and a total of 1021 patients were included.

General data and laboratory results are summarized in Table 1. The mean age of the pregnant women was 27.7, the mean gravida was 2.4, the mean parity was 1.1, the mean week of delivery was 39.5, and the mean birth weight was 3251.7 gr. In the study population, smoking habit was detected with a rate of 10.8% and anemia at a rate of 30.3%.

Table 1: General Data and Laboratory Results

	Mean (SD)	Median (min; maks)
AGE (n=1021)	27.7 (5.7)	27.0 (17; 46)
GRAVIDITY (n=1021)	2.4 (1.4)	2 (1; 10)
PARITY (n=1021)	1.1 (1.1)	1 (0; 9)
MEAN BIRTH WEEK (n=1021)	39.5 (1.0)	39.8 (37; 42.8)
MEAN BIRTH WEIGHT (n=1021)	3251.7 (443.2)	3270 (815; 4665)
SMOKING (n=1021)		
SMOKER n (%)	110 (10.8)	
NON-SMOKER n (%)	911 (89.2)	
MEAN HEMOGLOBIN VALUE (n=980)	11.6 (1.4)	11.7 (6.2-15.9)
MEAN HEMATOCRIT VALUE (n=980)	35.4 (3.7)	36 (22- 49)
HEMOGLOBIN VALUE (n=980)		
<11 g/dl n (%)	297 (30.3)	
≥11 g/dl n (%)	683 (69.7)	
GENDER OF NEONATE		
MALE n (%)	504 (49.4)	
FEMALE n (%)	517 (50.6)	
MEAN APGAR SCORE (1ST MINUTE) (n=1021)	7.9 (1.1)	8 (0-10)
MEAN APGAR SCORE (5TH MINUTE) (n=1021)	9.2 (1.0)	9 (0-10)
UMBILICAL CORD MEAN LACTATE LEVEL (n=962)	3.2 (2.0)	2.8 (0.1-31.0)
MEAN BILIRUBIN (n=972)	4.3 (3.2)	3.8 (0.1-43)
MEAN HEMOGLOBIN VALUE OF ANEMIC NEONATES (n=297)	9.9 (0.8)	10.1 (6.2-10.9)
NEED FOR INTENSIVE CARE UNIT(ICU)		
NEED n (%)	17 (1.7)	
NO NEED n (%)	989 (98.3)	
MEAN NUMBER OF DAYS IN ICU (n=17)	4.8 (3.5)	4 (1- 16)
TTN (TRANSIENT TACHYPNEA OF NEONATE)		
0 (absent) n (%)	983 (97.6)	
1 (present) n (%)	24 (2.4)	

Table 2 presents the neonatal outcomes of those born from smokers compared to nonsmokers and anemic compared to non-anemic mothers. Besides, to ensure that smoking doesn't mask the effects of anemia, a group of anemic and non-anemic, in total 911 participants who don't smoke were included in the study.

Table 2: Comparison Between the Neonatal Outcomes of Those Born from Smoker-Anemic Mothers and Non-Smoker Anemic Mothers

	SMOKING STATUS		ANEMIA		NON-SMOKERS (n=911)	
	SMOKERS (n=110)	NON-SMOKERS (n=911)	ANEMIC (n=297)	NON-ANEMIC (n=683)	ANEMIC (n=295) Hb<11	NON-ANEMIC (n=575) Hb>11
Mean Birth Week mean (SD) median (min;maks)	39.3±1.0 39.4 (37; 41.4)	39.6±1.0 40 (37; 42.8)	39.6±1.1 40 (37; 42.8)	39.5±1.0 39.8 (37; 42.7)	39.6±1.0 40 (37; 42.8)	39.6±1.0 39.8 (37;42.7)
<i>P</i>	0.029		0.484		0.770	
Mean Birth Weight mean (SD) median (min;maks)	3079.4 (415.8) 3052 (1350;4300)	3272.3 (442.1) 3290 (815; 4665)	3243.2 (462.8) 3275 (815; 4665)	3258.4 (429.4) 3280 (1150; 4540)	3259.2 (464.9) 3280 (815; 4665)	3279.9 (432.4) 3300 (1150; 4540)
<i>P</i>	<0.001		0.813		0.647	
Mean Weight in Small for Gestational Age mean (SD) median (min;maks)	2154.2 (373.9) 2230 (1350; 2450)	2127.9 (410.6) 2290 (815; 2480)	2138.4 (504.8) 2362.5 (815; 2480)	2145.9 (318.1) 2262.5 (1150; 2475)	2074.8 (554.5) 2310 (815; 2480)	2138.2 (337.4) 2265 (1150; 2475)
<i>P</i>	0.895		0.200		0.468	
Mean Weight in Normal for Gestational Age mean (SD) median (min;maks)	3120.2 (301.1) 3065 (2540; 3800)	3281.3 (338.2) 3292.5 (2260; 3990)	3271.5 (356.7) 3280 (2520; 3970)	3264.0 (328.1) 3280 (2260; 3975)	3281.4 (354.4) 3287.5 (2520; 3970)	3286.0 (329.0) 3300 (2260; 3975)
<i>P</i>	<0.001		0.775		0.864	
Mean Weight in Large for Gestational Age mean (SD) median (min;maks)	4257.5±60.1 4257.5 (4215; 4300)	4209.4±173.6 4170 (4000; 4665)	4204.3±270.6 4080 (4000; 4665)	4211.5±131.9 4215 (4010; 4540)	4204.3±270.6 4080 (4000; 4665)	4207.7±136.2 4202.5 (4010; 4540)

138 The Effect of Smoking and Anemia on Neonatal Outcomes

<i>P</i>	0.457		0.220		0.254	
Mean 1 st Minute Apgar Score mean (SD) median (min;maks)	7.9 (1.2) 8 (0; 10)	7.8 (1.1) 8 (0; 10)	7.8 (1.0) 8 (2; 10)	7.9 (1.1) 8 (0; 10)	7.8 (1.0) 8 (2; 10)	7.9 (1.1) 8 (0; 10)
<i>P</i>	0.347		0.450		0.571	
Mean 5 th Minute Apgar Score mean (SD) median (min;maks)	9.3 (1.1) 10 (0; 10)	9.2 (1.0) 9 (0; 10)	9.3 (0.8) 9 (6; 10)	9.2 (1.0) 9 (0; 10)	9.3 (0.8) 10 (6; 10)	9.2 (1.0) 9 (0; 10)
<i>P</i>	0.234		0.891		0.822	
Mean Umbilical Cord Lactate Level (mmol/L) mean (SD) median (min;maks)	3.1 (1.5) 2.9 (0.2; 8.1)	3.2 (2.0) 2.7 (0.1; 31)	3.3 (2.3) 2.8 (0.5; 31)	3.1 (1.8) 2.7 (0.1; 17)	3.2 (2.4) 2.8 (0.5; 31)	3.2 (1.9) 2.7 (0.1; 17)
<i>P</i>	0.546		0.365		0.639	
Mean Neonate Bilirubin Level (mg/dL) mean (SD) median (min;maks)	3.7 (2.2) 3.6 (0.2; 10.8)	4.4 (3.3) 3.3 (0.1; 43)	4.2 (2.7) 3.6 (0.2; 18.4)	4.4 (3.4) 3.9 (0.1; 43)	4.2 (2.8) 3.7 (0.2; 18.4)	4.4 (3.6) 3.9 (0.1; 43)
<i>P</i>	0.155		0.562		0.492	
Number of Neonates Requiring ICU n (%)	2 (1.8)	15 (1.7)	4 (1.4)	13 (1.9)	2 (0.8)	13 (2.2)
<i>P</i>	0.706*		0.539*		0.255*	
Mean Number of Days in ICU(n) mean (SD) median (min;maks)	10 (8.4) 10 (4; 16)	4.1 (2.1) 4 (1; 8)	8 (5.6) 6 (4; 16)	3.8 (2.0) 4 (1;8)	6 (2.8) 6 (4; 8)	3.8 (2.0) 4 (1; 8)
<i>P</i>	0.294		0.102		0.305	
Neonatal Transient Tachypnea (n) n (%)	4 (3.7)	20 (2.2)	9 (3.0)	15 (2.2)	6 (2.3)	14 (2.3)
<i>P</i>	0.319*		0.443*		0.962*	

(%): column percentage * : Chi square test

The neonatal outcomes of smokers compared to non-smokers, anemic smokers and anemic non-smoker mothers were compared and presented in Table 2. Mean week of birth was statistically significantly shorter (39.3 (1.0) vs 39.6 (1.0), [P=0.029]) and mean birth weight was statistically significantly lower (3079.4 (415.8) vs 3272.3 (442.1), [P<0.001]) in mothers who smoked compared to non-smokers.

When the birth weights of neonates of the same gestational age from smokers and non-smokers were compared, no difference was found between LGA and SGA, while it was statistically lower in smokers in the AGA group (3120.2 (301.1) vs 3281.3 (338.2), [P<0.001]). No statistically significant difference was found in any of the parameters when the anemic and non-anemic pregnant and non-smokers anemic and non-smokers non-anemic groups were compared.

DISCUSSION

For our study, women who gave birth to a single term fetus either by C-section or normal vaginal delivery (in their 37th week of pregnancy or more) those with a body mass index between 18.5-30 were included. In total 1021 participant's medical records were screened and included in the study. The effects of smoking habits and anemia in pregnant women on newborn outcomes were investigated. It was found that smoking was associated with a decrease in mean week of birth, mean birth weight, and mean normal birth weight (AGA). Anemia did not have a significant effect on newborn outcomes in the anemia group and in non-smokers anemic pregnant's babies.

Cigarettes contain many toxins that affect almost every system in the body. Smoking during pregnancy has significant negative effects on the fetal health. Active or passive smoking during pregnancy is associated with an increased risk of intrauterine growth retardation and low birth weight, therefore smoking cessation in the first and second trimesters reduces the risk of intrauterine growth retardation or low birth weight. Moreover, when compared to active smoking, passive smoking also has a moderately

harmful effect on fetal development (7). It has been found that women exposed to passive smoking have an increased risk of giving birth to a low birth weight neonate (OR = 1.404) (8). Smoking is thought to be associated with low fetal birth weight, abortion, stillbirth and neonatal death, preterm premature rupture of membranes, preterm birth, placenta previa, and congenital malformations (9). In addition, in a study investigating the relationship between the amount of cigarettes smoked per day and maternal and perinatal outcomes, it was shown that maternal smoking increases the risk of low birth weight and hospitalization in the neonatal intensive care unit (10). In our study, pregnant mothers who smoked during pregnancy were considered in the smokers group and those who used to smoke before but quit smoking during pregnancy were evaluated in the non-smokers group. However, the amount of cigarettes smoked by each participant in the smokers group could not be evaluated. Consistent with the literature, negative effects of smoking on birth weight were observed. Based on what is mentioned in literature, smoking has a significant effect on mean week of birth, mean birth weight, and mean normal birth weight (AGA) in smokers regardless of smoking dose. However, no significant difference was found in terms of increasing the risk of hospitalization and length of stay in the neonatal intensive care unit.

In the last trimester, a hemoglobin level lower than 11g/dl is defined as anemia and the most common cause of microcytic anemia is iron deficiency. During pregnancy, since maternal, fetal and placental iron consumption increases, prophylactic iron supplementation, and in anemic mothers iron treatment is recommended (11). Despite these recommendations, anemia still remains a common health problem in pregnancy (12). Research showed that severe antenatal or postnatal maternal anemia increases the risk of maternal mortality (OR=2.36) (13). Maternal anemia is also a risk factor for neonatal low birth weight (14).

In moderate anemia (Hb level of 7-8.9 g/dL), the risk of being small for gestational age, below 10th and 3th percentiles is 1.17 and 1.67 fold, the risk of being born with

an Apgar score below 7 at the fifth minute is 1.03 fold and the risk of neonatal death is 2.96 fold. In addition, the risk of fetal asphyxia is also increased by 1.32 fold (4). In a study where 51.5% of the population was anemic (mean Hb level 8.45 g/dL in the anemic group), the frequency of the first and fifth minute Apgar scores being below 5 was statistically significantly higher in the anemic group. Lower Apgar scores and lower birth weight were observed more frequently in the anemic population (15). It was observed that treating anemia with intravenous iron replacement in the last trimester did not improve the fetal birth weight, Apgar scores at the first and fifth minutes, need for neonatal intensive care, or umbilical artery pH (16-17).

In a recent systematic review published in 2022, the evidence for the relationship between maternal anemia and fetal distress, low Apgar score, low umbilical cord pH, and neonatal intensive care unit need or risk of perinatal death was evaluated as inconsistent. Moreover, even in some studies, it was emphasized that high hemoglobin levels increased the risk of perinatal mortality and that special attention should be paid in such situations (18).

In the recent literature, the pathophysiology behind the negative impacts of maternal anemia on neonates was studied at a molecular level. The molecules studied were neuro-trophins, molecules found in the central and peripheral nervous systems and play an important role in learning and memory. It was found that the levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) found in the umbilical cord blood of babies born from anemic mothers were significantly lower than the levels of those born from non-anemic mothers (19).

It is believed that the negative effects of smoking in anemic mothers was higher than its effect in mothers with normal hemoglobin levels. The cadmium in cigarettes binds to transferrin and disturbs its structure. Therefore, it decreases transferrin's transport of iron to the fetus causing growth retardation. In other words, smoking has an additive effect with anemia on fetal growth retardation (20).

In our study, we showed the negative effects of maternal anemia and smoking consumption on neonatal parameters. Based on our results, anemia did not have a

significant effect on the neonatal results. Moreover, to make sure smoking was not masking the effects of anemia, the non-smoker group was divided into anemic and non-anemic subgroups. Despite of that, anemia did not result in statistically significant differences between the subgroups. This might be due to the fact that despite being anemic, the hemoglobin levels were not very low, or in other words the anemia was not severe. Therefore, a study dividing the anemic mothers into subgroups based on the severity of the anemia might be helpful in determining the lowest level of hemoglobin which would have significant effects on neonates.

The restrictions of our study include the fact that it was retrospective and that the amount of cigarettes smoked per day before and during pregnancy, the duration of smoking consumption, the type of tobacco smoked and weather the mother was an active or a passive smoker was not determined. When it comes to anemia, the time it was diagnosed, whether it was acute or chronic and weather iron supplements were used was also not determined.

Conclusion

It has been shown that smoking during pregnancy has significant unfavorable effects on the fetal birth weight and birth week. However, we believe that more wide spectrum prospective studies should be done taking into consideration the amount of cigarettes smoked per day before and during pregnancy, the duration of cigarette consumption, the type of tobacco smoked, weather smoking was ceased during pregnancy or not and the levels of maternal carbon monoxide which would give more accurate and definite conclusions and results.

REFERENCES

1. Eskes M, Waelput AJM, Scherjon SA, Bergman KA, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Small for gestational age and perinatal mortality at term: An audit in a Dutch national cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017 Aug;215:62-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601729>
2. Tobacco Transformation Index 2022 [Internet]. Available from:

- https://tobaccotransformationindex.org/wp-content/uploads/2022/09/2022-Index-Ranking-Report_Report-Visuals_September_2022.pdf
3. Çintesun E, İncesu Çintesun FN, Aydoğdu M, Taşkın E, Ateş MC, Güler AH, et al. The effects of body mass index, smoking and anemia on fetal birth weight. *Perinatal Journal* [Internet]. 2021 Aug 2;29(2):106–12. Available from: <https://perinataljournal.com/Archive/Article/20210292004>
 4. Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2019 Dec;134(6):1234–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31764734>
 5. Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S, et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 Feb 1;5(2):e2147046. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35113162>
 6. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson H, Gardner RM. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2019 Dec 1;76(12):1294–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31532497>
 7. Delcroix-Gomez C, Delcroix MH, Jamee A, Gauthier T, Marquet P, Aubard Y. Fetal growth restriction, low birth weight, and preterm birth: Effects of active or passive smoking evaluated by maternal expired CO at delivery, impacts of cessation at different trimesters. *Tob Induc Dis* [Internet]. 2022;20:70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36118558>
 8. Xi C, Luo M, Wang T, Wang Y, Wang S, Guo L, et al. Association between maternal lifestyle factors and low birth weight in preterm and term births: a case-control study. *Reprod Health* [Internet]. 2020 Jun 11;17(1):93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32527333>
 9. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2020 May;135(5):e221–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32332417>
 10. Yayla Abide Ç, Çoğendez E, Kumru P, Bostancı Ergen E, Kılıççı Ç. Gebelikte Kullanılan Sigara Dozunun Maternal ve Fetal Sonuçlar ile İlişkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* [Internet]. 2018 Mar 5;49(1). Available from: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.16948/zktipb.393346>
 11. TCSB Halk Sağlığı Kurumu. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. 2014.
 12. Global anaemia reduction efforts among women of reproductive age: impact, achievement of targets and the way forward for optimizing efforts. 2020.
 13. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2018 May;6(5):e548–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29571592>
 14. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Mata FAF Da, Lyrio AO, et al. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2018 May 12;10(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757207>
 15. Shah T, Khaskheli MS, Ansari S, Lakhan H, Shaikh F, Zardari AA, et al. Gestational Anemia and its effects on neonatal outcome, in the population of Hyderabad, Sindh, Pakistan. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2022 Jan;29(1):83–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319562X21007427>
 16. Oskovi-Kaplan ZA, Kilickiran H, Buyuk GN, Ozyer S, Keskin HL, Engin-Ustun Y. Comparison of the maternal and neonatal outcomes of pregnant women whose anemia was not corrected before delivery and pregnant women who were treated with intravenous iron in the third trimester. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021

- Mar;303(3):715–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32990783>
17. Wesström J. Safety of intravenous iron isomaltoside for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 May;301(5):1127–31. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270330>
 18. Smith JS, Bullens LM, van der Hout-van der Jagt MB, van Runnard Heimel PJ, Oei SG. Effect of Intrapartum Maternal Hemoglobin on Mode of Delivery and Short-Term Neonatal Outcome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2022 Oct;77(10):595–605. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36242529>
 19. G. İpek Aytok, A. Akkaya Fırat, İ. Mungan Akın and A. Özel, How does maternal anemia affect the levels of umbilical cord brain-derived neurotrophic factor?, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 297 (2024), pp. 182–186.
 20. M. Wrzeźniak, M. Królik, M. Kepinska and H. Milnerowicz, The influence of maternal smoking on transferrin sialylation and fetal biometric parameters., *Environ Toxicol Pharmacol* 47 (2016), pp. 100–107.

Bir üniversite hastanesinde hekimlik değer algısına bakış

PERCEPTION OF VALUE OF PHYSICIANCY IN SOCIETY

¹Melikşah DÜNDAR¹, ²Furkan UCA¹, ²Salih KAVUKÇU²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencisi, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki hekim ve hastalara uygulanan anketler ile hekim-hasta ilişkileri üzerinden hekimlik mesleğinin yıllar içindeki değer algısının değişip değişmediğini sorgulamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte planlanmış çalışmanın kapsamını 2022 Mayıs-Haziran aylarında üniversite hastanesinde çalışan 100 hekim ve hastaneye başvuran 100 hasta oluşturmaktadır. Hekim ve hastalara farklı sorular içeren memnuniyet anketleri uygulanmıştır. Hekimlere 13 soru yöneltilmiş olup genel memnuniyetleri ve yaşadığı olumsuzluklar sorulmuştur. Hastalara 17 soru yöneltilmiş olup sağlık hizmetinin kalitesi ve hekimi ile ilgili düşünceleri sorulmuştur.

Bulgular: Hekimlerin %93'ü, toplumun hekimliğe eskisi gibi saygılı bir tutum sergilemediği görüşündedir. Mevcut şartlarda hekimlik yapmak istemeyenlerin oranının %60 olduğu görülmüş olup şartların hekimlerin yurt dışında çalışma düşüncesinde de bir artışa yol açtığı saptanmıştır. %91'i maaşlarından memnun olmadığını, %68'i tatil sürelerini yeterli bulmadığını aktarmıştır. Hasta anketindeki sonuçlara bakıldığında hastaların, kendi hekimleri hakkındaki düşüncelerinin çok büyük bir kısmının oldukça olumlu olduğu görülmüştür. 19 yaş altındaki hastaların yaklaşık yarısının kendisini muayene eden doktorun yerinde kendisini görmek istediği görülmüştür. Doktorların sosyo-ekonomik durumları, çalışma koşulları bu duruma sebebiyet veren noktalar olarak gösterilmiştir.

Sonuç: Hekimlerin yaşadığı sosyoekonomik sıkıntılar, şiddet olayları gibi unsurlar hekimlerin gözünde kendi meslekleriyle ilgili olumsuz bir değer algısı oluşturmuştur. Hastaların ise hastanedeki işleyiş kaynaklı yaşadığı problemlerin olmasına karşın hasta-hekim ilişkisinin hekimlik değer algısı nezdinde göze çarpan bir olumsuzluk oluşturmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hekimlik değer algısı, hasta-hekim ilişkisi, toplum

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate whether the perception of the medical profession has changed over the years through physician-patient relationships, using surveys imposed to physicians and patients at Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital.

Melikşah DÜNDAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dönem 3 Öğrencisi İzmir, Türkiye

E-posta: meliksah.dundar02@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-5917-4629>

Method: This descriptive and cross-sectional study included a sample of 100 physicians were working at hospital and 100 patients seeking medical care from the university hospital in May-June 2022. Two separate surveys, physicians and patients satisfaction were conducted respectively. The physician survey consisted of 13 questions regarding their general satisfaction and negative experiences. The patient survey included 17 questions concerning the quality of healthcare services and their perceptions of the physicians.

Results: %93 of physicians believed that the society's attitude towards the medical profession had changed and was no longer as respectful as before. Under the current circumstances 60% of them did not want to practice medicine and the number is increased in the tendency of doctors to work abroad. Furthermore, 91% expressed dissatisfaction with their salaries and 68% considered their vacation periods insufficient. In the patient survey a significant majority of patients had a highly positive opinion about their own physicians. Younger than 19, approximately half of the patients denoted a desire to become physicians themselves. Doctors' socio-economic status, working conditions were cited as contributing factors to this phenomenon.

Conclusion: The socio-economic difficulties, incidents of violence experienced by physicians is perceived as unfavorable. Moreover, although patients have problems due to the functioning of the hospital, it is observed that the patient-physician relationship does not create a noticeable negativity in the perception of the value of physiciancy.

Keywords: Perception of value of physiciancy, physician-patient relationship, society

Hekimliğin geçmişten günümüze farklı görev/meslek tanımları ve faaliyet alanları olmuştur. 1948 yılında Dünya Sağlık Örgütü tüzüğünde sağlık, sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik hali olarak tanımlanmıştır. DSÖ'nün sağlık tanımında yer verdiği öncelikli görevi, hastalıkları önlemeye ve bilimsel gerekleri yerine getirerek hastaları iyileştirmeye çalışarak insanın yaşamını ve sağlığını korumaktır. Günümüzde 4P tıbbi diye ifade edilen Predictive (Tahmin Edici/Öngörücü Tıp), Preventive (Koruyucu/Önleyici Tıp), Personalized (Kişiselleştirilmiş Tıp), Participatory (Katılımcı Tıp) tıp tanımlamaları kullanılmaktadır. Bu kapsamda bütüncül bir yaklaşımla tıbbi ve tıp profesyonellerini değerlendirmek sağlıklı olacaktır. (1)

Hasta ve hekim arasındaki ilişki, hasta ve hekimin statüsü 25 yüzyıl boyunca gösterdiği değişimden daha fazla 20. yüzyılın son 35 yılında bir değişim göstermiştir. (2). Klinik bilimler nezdinde değerlendirildiğinde hekimle

hasta arasında kurulan ilişki, hastanın başvurusu/talebi/ihtiyacıyla kurulur. Bu ilişkinin temel amacı, hastanın ihtiyaç ve beklentilerinin karşılanmasıdır. Klinik tıbbi uygulamaların temeli ise hasta-hekim ilişkisi olup bu ilişki karşılıklı saygı, güven ve profesyonellik gibi bir dizi beceri ve kazanımı gerektirir. Bu karmaşık ilişki sosyodemografik birçok etmen tarafından etkilenir. Örneğin; kişinin cinsiyetine, yaşına, eğitim durumuna, yaşadığı coğrafi bölgeye, medeni durumuna, gelir düzeyine, sosyal güvence durumuna gibi birçok etkene bağlıdır. Szasz ve Hollender (1956), Emanuel EJ ve Emanuel LL (1992) hasta-hekim ilişkisi hakkında farklı tanımlar yapmışlardır. Örneğin Szasz ve Hollender bu ilişkiyi üç başlıkta incelemiştir: Etkinlik-edilgenlik temeline dayanan ilişki, yol gösterme-iş birliği yapma temeline dayanan ilişki ve karşılıklı katılım temeline dayanan ilişki. Emanuel EJ ve Emanuel LL ise bu ilişkiyi dört ana başlıkta incelemiştir: Paternalistik model, bilgilendirici model, açıklayıcı model, görüşmeci model (3).

Bunlar ve benzeri çalışmalardan esas alınarak yapılan modellemeler ve yaklaşımların uygulanması ile ulusal ve global ölçekte değişen hasta-hekim ilişkisi, ülkemizde de yürütülen politikalar ve yapılan revizyonlarla yeni bir form kazanmıştır.

Her bireyin değerleri algılama ve değerlendirme düzeyleri farklıdır. Bu farklılık, değerlerin toplumda sürekli olarak yeniden yaratılmasına imkân sağlamaktadır. Bir yandan bireyler içinde yaşadığı toplumun norm ve değerlerini farklı şekilde algılayarak bir yandan da toplumsal yapıdaki değer değişimlerinden farklı şekillerde etkilenmektedir. Bu açıdan, herkesin farklı değer öncelikleri vardır ve kuruluşlarda ve toplumlarda hakim olan değer vurguları farklıdır. Değerler, bireysel, örgütsel ve toplumsal düzeylerde öngörücü ve açıklayıcı potansiyele sahiptir. Bu anlamda da hastaların hekimlere yönelik sahip oldukları değer algıları birden fazla etkene bağlıdır, bunu etkileyenler arasında hekimin tutum ve davranışları, kurumun işleyişinin hastaya uygun olması ve kolaylık sağlaması, hastanın sunulan sağlık hizmetinden beklentisi de etkilidir (4). Hastalara ve hekimlere "memnuniyet anketi" başlığıyla sunulan sürveyans, tartışma bölümünde ifade edilen birçok parametreyi ölçmeye çalışmıştır.

Bu çalışmanın amacı başvuruya dayalı olarak kurulan hekim-hasta ilişkileri özelinde hekimlik mesleğinin değer algısının statüsünü Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi nezdinde sorgulamak ve kesitsel olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Türü

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde bir eğitim etkinliği uygulaması olan Öğrenci Çalışma Modülleri kapsamında planlanmış olup "tanımlayıcı" ve "kesitsel çalışma" kapsamı içerisinde değerlendirilmektedir.

Çalışmanın Yapıldığı Örneklem

Çalışma, tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırma olarak 100 hekim ve 100 hasta/hasta yakını olmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görev yapan akademisyenler/hekimlere ve hasta/hasta yakınlarına uygulanmıştır. Örnek seçimi rastgele yapılmıştır. Hasta ve

hekimlere farklı anketler üzerinden sorular yöneltilmiştir. Aydınlatılmış onam formu takdim edildikten sonra kabul edenlere uygulanan çalışma ile hedeflenen anket yoluyla veri toplama süreci gerçekleştirilmiştir.

Veri Toplama

Yapılan anket yoluyla veri toplama çalışmasıyla sosyoekonomik ve demografik özellikleri de dikkate alınarak katılan kişilere sorular yöneltilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Başlangıçta aydınlatılmış onam ile katılımcılara yürütülen çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ardından alınan verilerin "Kişisel Verilerin Korunması Kanunu" kapsamında değerlendirileceği belirtilmiştir. Ayrıca isteğe açık olmakla birlikte Adı-Soyadı bölümü de eklenmiştir.

Araştırmacıların amaca yönelik oluşturdukları "Hekim Memnuniyet Anketi" ve "Hasta Memnuniyet Anketi" başlıklı anketler hasta ve hekimlere uygulanmıştır. Hekim Memnuniyet Anketi'nde toplamda 13 soru yöneltilmiş olmakla birlikte sorulan sorularda olumlu ve olumsuz soru sayısı dengesi gözetilmiştir. Bu ankette hekimlerin genel mesleki memnuniyeti, çalışma koşulları, yaşadıkları sorunlar ve bu sorunların çözümlerine ait olan politikalar hakkındaki fikirlerine ışık tutulmuştur. Hasta Memnuniyet Anketi'nde ise toplamda 17 soru sorulmuş olup başlangıçta aynı şekilde aydınlatılmış onam eşliğinde çalışma yürütülmüştür. Hasta/Hasta Yakınlarına yöneltilen soruların yöneldiği parametre ise alınan sağlık hizmetinin kalitesi, hizmete ulaşımında yaşanan zorluklar, hekimleriyle ilgili olumlu-olumsuz düşünceleri ve hastaların sosyoekonomik ve demografik özellikleri olmuştur.

Veri Analizi

Verilerin işlenmesi sürecinde IBM SPSS Statistic 25 uygulaması kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, frekans ve yüzdeler kullanılarak sunulmuştur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için etik onay Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 2022/18-03, Tarih: 18.05.2022). Bunların yanı sıra kurumsal izin de alınmıştır. (Başhekimlik Onayı) Araştırmacılar, araştırmanın amacını, katılımcıların rollerini, çalışmanın yararlarını ve olası

risklerini ve istedikleri zaman cayma haklarını açıklamışlardır.

BULGULAR

Hekim anketi Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi doktorlarına uygulanmış olup hekim memnuniyetini sorgulamaya odaklanmış bir çalışmadır. Hekimlere meslekleri ile ilgili düşünceleri ve çalıştığı koşullarla ilgili sorular yöneltilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Hekimlere uygulanan anket soruları ve yüzdeleri

<i>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HEKİM MEMNUNİYETİ ANKETİ İSTATİSTİKLERİ (n = 100)</i>		
1. Cinsiyetiniz nedir?	<i>Kadın</i>	%56
	<i>Erkek</i>	%44
2. Yaş grubunuz nedir?	24-30	%58
	31-35	%17
	36-45	%6
	46-55	%9
	56-67	%10
3. Akademik rütbeniz nedir?	<i>Tıpta uzmanlık öğrencisi</i>	%62
	<i>Uzman</i>	%19
	<i>Doçent</i>	%5
	<i>Profesör</i>	%14
4. Mesleğinizde kaçmıcı yılmızsınız?	0-5	%58
	6-10	%17
	11-20	%6
	21-30	%9
	30+	%10
5. Mesleğe başlarken istekli miydiniz?	<i>Evet</i>	78%
	<i>Hayır</i>	%10
	<i>Kararsızım</i>	%12
6. Toplumun doktorluğa karşı eskisi gibi saygılı bir tutum içerisinde olduğunu düşünüyor musunuz?	<i>Evet</i>	%3
	<i>Hayır</i>	%93
	<i>Kararsızım</i>	%4
7. Çalıştığınız kurumdan elde ettiğiniz geliri yeterli buluyor musunuz?	<i>Evet</i>	%2
	<i>Hayır</i>	%91
	<i>Kararsızım</i>	%7
8. Yıllık tatil süresini yeterli buluyor musunuz?	<i>Evet</i>	%20
	<i>Hayır</i>	%68
	<i>Kararsızım</i>	%12
9. İş dışında çeşitli sosyal faaliyetlere ne sıklıkla katılıyorsunuz?	<i>Hiç katılmıyorum</i>	%11

	<i>Haftada 1</i>	64%
	<i>Haftada 2-3</i>	%20
	<i>Haftada 4-5</i>	%4
	<i>Her gün</i>	%1
10. Nöbetler de dahil olmak üzere haftada kaç saat çalışıyorsunuz?	<i>21-35</i>	%3
	<i>36-45</i>	%22
	<i>46-55</i>	%18
	<i>56-65</i>	%10
	<i>66+</i>	%47
11. Aldığımız maaş hangi aralıktadır? TL-(Dolar)	<i>0-10.000 TL (0-606 \$)</i>	%11
	<i>10.000-15.000 TL (606-909 \$)</i>	%40
	<i>15.000-20.000 TL (909-1.212 \$)</i>	%42
	<i>20.000-25.000 TL (1.212-1.515 \$)</i>	%2
	<i>25.000 TL + (1.515 \$ +)</i>	%1
	<i>Belirtmek istemiyorum</i>	%4
12. Yurt dışında çalışmayı hiç düşündünüz mü/düşünüyor musunuz?	<i>Evet</i>	%69
	<i>Hayır</i>	%17
	<i>Kararsızım</i>	%14
13. Şartların bu noktaya geleceğini bilseydiniz yine de doktor olur muydunuz?	<i>Evet</i>	%12
	<i>Hayır</i>	%60
	<i>Kararsızım</i>	%28

Katılımcıların %58'ini 24-30 yaş arası olan kişiler oluşturmakla beraber %23'ünü 31-45 yaş aralığındakiler, geriye kalan %19'luk kısmı ise 45-67 yaş aralığındaki hekimler oluşturmaktadır. Çalışmaya katılan hekimlerin %56'sı kadın %44'ü erkek olarak belirlenmiştir. Akademik durumları göz önünde bulundurulduğunda katılımcıların %62'lik bir çoğunluğunu tıpta uzmanlık öğrencisi olanlar dolayısıyla asistan hekimler oluşturmuştur. Meslekte geçirilen süreyi "0-5 yıl" olarak cevaplayanlar %58 ile çoğunluğu oluşturmakta 11 yıl ve üstü meslekte bulunan hekimlerin yüzdesi ise %25'e tekabül etmektedir.

Hekimlere yöneltilerek sorgulanan bir diğer parametre mesleğe başlarken duyulan isteklilik durumuydu, bu noktada %78 ile mesleğe büyük bir istekle başlandığı görülmektedir. Toplumun doktorluğa karşı eskisi gibi saygılı bir tutum içerisinde olup olmadığının

sorgulandığı bir diğer soruda ise %93 ile hayır cevabı verildi.

Yıllık tatil süresini yeterli bulmayan hekimlerin oranı %68 olarak saptandı. İş dışında çeşitli sosyal faaliyetlere ne sıklıkla katılıyorsunuz diye sorgulandığında %64 ile haftada bir %20 ile haftada iki veya üç kere ve %11 ile hiç katılmıyorum şeklinde oldu. Nöbetler de dahil olmak üzere hekimlerin haftada kaç saat çalıştıklarının saptanmaya çalışıldığı anket sorusunda %47 ile 66 saat ve üstü, %22 ile 36-44 saat şeklinde bir sonuç elde edildi.

Hekimlerin çalıştıkları kurumdan elde ettikleri gelir %91 oranında yetersiz olarak ifade edildi. Ankette hekimlerin aldıkları gelirler de sorgulanmış olup verilerin 2022 Mayıs-Haziran aylarındaki hem Türk Lirası değeri hem de Türk Lirasının Dolar cinsinden karşılığı verilmiştir. Mayıs ve Haziran ayı ortalaması alındığında 1 Dolar'ın 16,5 TL'ye karşılık geldiği hesaplanmıştır ve veriler buna göre

tabloya eklenmiştir. Yurt dışında çalışma istekleri irdelendiğinde sonuçlar %69 ile evet oldu. “Şartların bu noktaya geleceğini bilseydiniz yine de doktor olur muydunuz?” sorusunun cevabı ise %60 ile hayır, %25 ile kararsızım, %12 ile evet oldu.

Çalışmanın diğer bir anketi olan hasta anketi ise Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi’ne başvuran hastalara ve hasta yakınlarına uygulanmış olup hastanın ilgili hekim hakkındaki memnuniyeti üzerinden değerlendirme yapılması amaçlanmış ve çeşitli sorular yöneltilmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2: Hasta ve hasta yakınlarına uygulanan anket soruları ve yüzdeleri

<i>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTA MEMNUNİYET ANKETİ İSTATİSTİKLERİ (n = 100)</i>		
1.Cinsiyetiniz nedir?	<i>Kadın</i>	%50
	<i>Erkek</i>	%50
2.Yaş grubunuz nedir?	<i>0-18</i>	%6
	<i>19-30</i>	%26
	<i>31-65</i>	%50
	<i>65+</i>	%18
3.Eğitim durumunuz nedir?	<i>Okuryazar değil</i>	%1
	<i>Okuryazar</i>	%3
	<i>İlköğretim mezunu</i>	%26
	<i>Ortaöğretim mezunu</i>	%37
	<i>Üniversite mezunu</i>	%33
4. Hangi bölüme geldiniz?	<i>Cerrahi bölümler</i>	%30
	<i>Dahili bölümler</i>	%70
5.Daha önce başka bir hastaneye başvurduğunuz mu?	<i>Evet</i>	%53
	<i>Hayır</i>	%47
6. Dokuz Eylül Hastanesi’ne geliş nedeniniz?	<i>Poliklinik</i>	%59
	<i>Acil</i>	%17
	<i>Kontrol</i>	%24
7. Muayene olmak için beklediğim süre uygundu.	<i>Katılıyorum</i>	%51
	<i>Kararsızım</i>	%9
	<i>Katılmıyorum</i>	%40
8. Doktorumun bana ayırdığı süre yeterliydi.	<i>Katılıyorum</i>	%78
	<i>Kararsızım</i>	%5

	<i>Katılmıyorum</i>	%17
9. Tahlil ve tetkikler için verilen randevu süreleri uygundu.	<i>Katılıyorum</i>	%52
	<i>Kararsızım</i>	%9
	<i>Katılmıyorum</i>	%39
10. Tahlil ve tetkik sonuçlarımı belirtilen süre içerisinde aldım.	<i>Katılıyorum</i>	%68
	<i>Kararsızım</i>	%11
	<i>Katılmıyorum</i>	%21
11. Doktorum tarafından hastalığım ve tedavim ile ilgili yeterli bilgilendirme yapıldı.	<i>Katılıyorum</i>	%75
	<i>Kararsızım</i>	%7
	<i>Katılmıyorum</i>	%18
12. Sağlık durumuma bağlı duygusal sorunlarla başa çıkmama yardımcı olundu.	<i>Katılıyorum</i>	%31
	<i>Kararsızım</i>	%23
	<i>Katılmıyorum</i>	%46
13. Doktorum, tavsiyelerine uymamızın önemini kavramamıza yardımcı oldu.	<i>Katılıyorum</i>	%79
	<i>Kararsızım</i>	%14
	<i>Katılmıyorum</i>	%7
14. Doktor hasta takibi konusunda yeterliydi.	<i>Katılıyorum</i>	%71
	<i>Kararsızım</i>	%18
	<i>Katılmıyorum</i>	%11
15. Hastalığım ile ilgili olarak ihtiyaç duyduğum durumlarda doktoruma ulaşabildim.	<i>Katılıyorum</i>	%45
	<i>Kararsızım</i>	%18
	<i>Katılmıyorum</i>	%37
16. Beni muayene eden doktor kibar ve saygılıydı.	<i>Katılıyorum</i>	%90
	<i>Kararsızım</i>	%8
	<i>Katılmıyorum</i>	%2
17. İmkânınız olsa sizi muayene eden doktorun yerinde olmak ister miydiniz?	<i>Evet</i>	%48
	<i>Kararsızım</i>	%7
	<i>Hayır</i>	%45

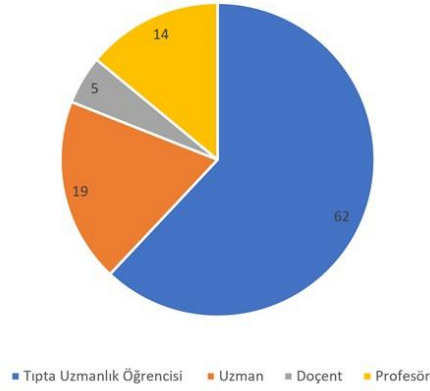
Ankete 50 kadın 50 erkek olmak üzere 100 kişi katılmıştır. Ankete katılan hastaların %6'sının 0-18 yaş,

%26'sı 19-30 yaş, %50'si 31-65 yaş aralığında olup kalan %18'i de 65 yaş ve üzeri kişilerden oluşmaktadır. Eğitim

durumu olarak anketin %1'ini okuryazar olmayanlar, %3'ünü okuryazar olup herhangi bir okul bitirmeyenler, %26'sını ilköğretim mezunu olanlar, %37'sini ortaöğretim mezunu olanlar ve %33'ünü üniversite mezunları oluşturmaktadır.

Sarf edilen fiziksel gücün cerrahi branşlarda dahili branşlara göre fazla olması, hastaya uygulanan işlemlerin

Şekil 1: Dahili ve cerrahi bölümlerdeki hasta memnuniyet grafiği

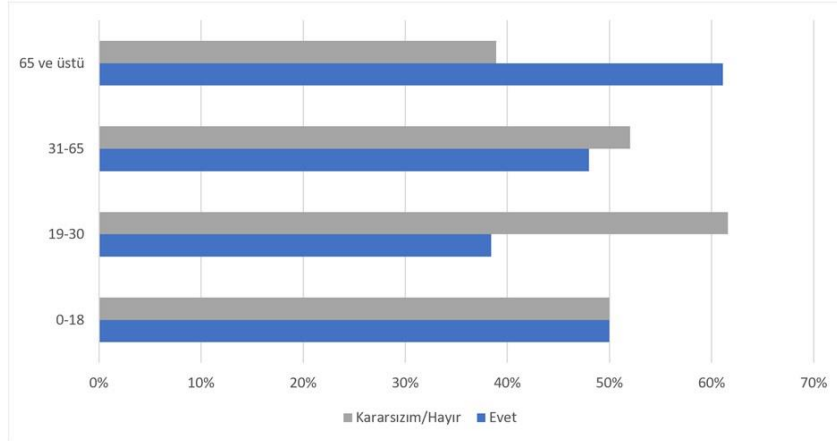


Yine Tablo 2'de verilen sırayla 7 ve 16. sorular üzerinden hastaların hastane ve ilgili hekimle alakalı memnuniyeti ölçülmek istenmiş olup üç seçenekli sorular sorulmuştur. Aynı tabloda 17. soru olan "İmkânınız olsa sizi muayene eden doktorun yerinde olmak ister miydiniz?" sorusuna ise yine üç seçenekli şıklar üzerinden kaç kişinin kendisini muayene eden doktor yerinde olmak istediği sorulmuştur. %48'i "Evet", %7'si "Kararsızım", %45'i ise "Hayır" cevabını vermiştir.

Araştırmamızda 17. soruya her yaş grubundan kaç kişinin katıldığı yüzde olarak hesaplanmış olup veriler karşılaştırılmıştır. Yine 17. soruya katılan üniversite mezunu olan ve olmayan katılımcıların verileri yüzde olarak hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır (Şekil 2).

bölgelere göre çeşitlilik göstermesi nedeniyle ankette dördüncü soruda cerrahi ve dahili bölüm ayrımı yapılmıştır (2). Katılımcıların %30'u cerrahi bölümlere, %70'i ise dahili bölümlere gelmiştir. Tablo 2'de verilen sırayla 7, 8, 14 ve 15. sorular üzerinden dahiliye ve cerrahi bölümlere gelen hastaların memnuniyetleri yüzde olarak hesaplanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır (Şekil 1).

Şekil 2: “İmkânınız olsa sizi muayene eden doktorun yerinde olmak ister miydiniz?” sorusuna farklı yaş gruplarının verdiği cevapların oranı



TARTIŞMA

İki anketin sonucu olarak gözlenen, hekimin ve hastanın tutumunun birbirini birinci dereceden etkilediğidir. Sadece hekim-hasta ilişkisi yönünde bakacak olursak hastanın; hekiminin ilgisi, ayırdığı süre, tavrı, tutumu, konuşması memnuniyet düzeyini büyük ölçüde etkilemektedir. Hekim tarafından bakıldığında ise mevcut düzende mesleğindeki motivasyonunu ve isteğini korumasının zor olduğu ve bunun sonucu olarak da hastaların memnuniyetinin etkilenmesine yol açtığı söylenebilir. Yapılan araştırmalarda hekimlik mesleğini seçen ve geleceğini bu yöne doğru planlayan öğrencilerin hekimliğin vaat ettiği toplumsal statü ve maddi koşulları sebebiyle seçtiği gözlemlenmiştir (5). Mesleğin statüsünün ve kazancının negatif yönde değişmesi hekim-hasta dinamiklerini de negatif yönde etkilemektedir. Çalışma şartları ve ekonomik şartlar dışında sağlıkta şiddet haberlerinin hekimleri psikolojik yönden kötü etkilediği (6) ve bunun sonucunda hekimlerin mevcut durumda çalışmak istememeleri, yurt dışında çalışma düşüncelerinin

oluşması ve olgunlaşması dolaylı yönden hastalara yansımaktadır. Hastalar birçok yönden hekimlerin çalışma şartları ve mesleklerindeki zorluklar için yorum yapabilmekte ve yarıya yakını şu anki koşullar yüzünden ilgili hekimin yerinde olmak istememektedir.

Ortaya atılan hipotezi destekler nitelikte, elde edilen sonuçlar ışığında, hekimlerin büyük bir çoğunluğunun toplumun hekimlere karşı eskisi gibi saygılı bir tutum içerisinde olduğunu düşünmediği görülmüştür. Toplumun hekimlere karşı eskisi gibi saygı göstermediğini düşünen hekimlerin oranı %93'tür. Hekimliğin Değeri Değişiyor Mu?" sorusuna hekimler nezdinde bir cevap alınmaya çalışılmıştır. Işık tutulan ana tema ise dünyada gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde de rastlanan bir sorun olan sosyokültürel ekonomik ve toplumsal nedenlerle de açıklanan toplumun hekime karşı bakış açısının değişmesidir (7). Hekim-hasta dinamiklerinde de sıklıkla karşımıza çıkan iletişim sorunlarının da temeli olan birbirini anlamama, saygı duymama, yaptığı işi

önemli/uğraştırıcı bulmama gibi unsurlara dikkat çekmektedir (8).

En yüksek katılım oranı %64 ile 24-30 yaş aralığı içerisinde olan genç hekimler olmuştur, bunu da 31-35 yaş aralığında olan hekimler takip etmiştir. Nispeten daha genç hekimlerin sorunlara son dönemde artan problemlerden dolayı daha fazla rastlaması genel memnuniyetsizlik ve karamsarlık tablosunu açıklamada bir gereç olarak değerlendirilebilir. (Tablo-1)

Çalışmaya katılanların çoğunluğu %62 ile tıpta uzmanlık öğrencisi diğer bir deyişle asistan hekimlerden oluşmuştur. Problemlerle en çok yüzleşen grubun bu kesim tarafından oluşturulduğu söylenebilir. Profesör ve doçent statüsünde olan hekimlerin oranı ise toplam %19 olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere yaş azaldıkça ve özellikle 2000 yılı öncesi mesleğe atılım sağlayan hekimlere kıyasla genç hekimlerin hissettiği memnuniyetsizliğin arttığı ve memnuniyetsizlik sebeplerinin sorulduğu ankette de günümüz problemlerinden en çok etkilenen kesimin “Asistan Hekimler/Genç Hekimler” olduğunu kanıtlar niteliktedir (9). (Tablo-1)

Yapılan çalışmaya katılan hekimlerin %78’i mesleğe isteyerek başlamışken %10’luk bir kesim kendi istekleri dışında başlamıştır. %12’lik kesim ise kararsızdır. Zaman geçtikçe mesleğe olan ilgi oldukça azalmıştır. Hekimlerin %60’ı şartların bu noktaya geleceğini bilse yeniden hekimlik mesleğini tercih etmeyeceklerini belirtmiştir. Bu da göstermektedir ki mesleğe başladıklarındaki heyecan ve motivasyonu ilerleyen yıllardaki şartlardan dolayı muhafaza edememişlerdir. (Tablo -1)

Bir diğer konu ise yıllık tatil süresidir. Anket yöneltilen hekimlerin yüzde 68’i tatil süresini yetersiz bulmuştur. Bunun yanı sıra hekimler çalışma saatlerinin fazlalığından da şikâyetçi durumdadır. Hekimlerin fazla çalışma saatleri nedeniyle kendisine ve ailesine yeterli vakit ayıramayıp kariyeri ve aile yaşamı arasındaki dengeyi kurmakta yaşadığı zorluklar gibi birçok sorun yaşamakta olduğu görülmektedir (10). Ancak anketin Mayıs ve Haziran aylarında, yaz mevsimi öncesinde yapıldığı ve bu yüzden hekimlerin yorumlarına etki edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmada gerçek sonuca

ulaşmayı engelleyebilecek bir diğer etken de anketlerin katılımcılara aynı saatte ve benzer hasta profilleri altında uygulanamamış olmasıdır. Haftada 66 saatten fazla çalışan hekimlerin sayısı anketi uygulayanların neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği haftada maksimum 45 saat çalışma süresi limitinin bir hayli üzerinde olan bu oran, 2020 yılı itibarıyla Türkiye’de bütün meslek grupları baz alınarak ortalama çalışma saati olan 45,6 saatin de üstündedir. 2010 yılında haftalık ortalama çalışma saati 50,8 ile Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü (OECD) ülkeleri arasında birinci olan Türkiye bu oranı düşürmüş olmakla birlikte hekimlerin çalışma saatleri açısından kayda değer bir ilerleme kaydedememiştir. Bu da sağlık politikalarının tekrardan gözden geçirilmesi noktasında bir ikaz niteliğindedir (11).

Çalışma saatlerinin düzenlenmesi ve iş yükünün paylaşılması açısından 2021 yılında yayımlanan WHO raporunda 55 saat ve üzeri çalışan kişilerde felç geçirme ve iskemik kalp rahatsızlıklarına yakalanma oranlarında kayda değer bir artış oluşturduğu görülmektedir. Bu bağlamda fazla çalışma saatleriyle göze çarpan hekimlerin de bu risk grubunda bulunması kaçınılmazdır (12).

Hekimlerin %92’lik kısmı maaşından memnun olmadığını belirtti. Hekimlerin mesleğe başlarken aldıkları dolar cinsinden maaş ile şimdi aldıkları maaş kıyaslandığında çok büyük bir azalma yaşandığı göze çarpmaktadır (10). (Tablo-1)

Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki, ortalama brüt doktor maaşları mukayese edildiğinde Türkiye; Çek Cumhuriyeti, Rusya ve Arjantin gibi gelişmekte olan ülkelerin de çok gerisindedir (13). Gelişmiş ülkelerdeki ortalama ücretleri yakalama amacıyla çıkarılan ve 2003 yılından itibaren ortaya konan “Sağlıkta Dönüşüm Programı”nın geldiğimiz son durumda hedeflerine ulaşamadığı görülmektedir. Sağlıkta Dönüşüm Programı’nın oluşturmasını hedeflediği ekosistem yaratılmamış olmakla birlikte ücret adaletsizliği, verimsiz rekabet ve endüstrileştirilen sağlık kurumları gibi sonuçların sisteme büyük hasarlar vermiş olduğu görülmektedir. 2016 yılından itibaren büyük bir artış görülen hekim göçü yılda 3000 gibi sağlık ekosisteminde büyük bir boşluk oluşturacak sayılara ulaşmıştır. Ülkenin

yurt dışında çalışan hekimleri yetiştirme aşamasında sarf ettiği kaynak da hesap edildiğinde maddi hasar daha dikkat çekilesi boyuttadır. Bu savlar Dünya Sağlık Örgütü'nün izlem raporunda da irdelenmiş olup yapılan uyarılarla bu konuya dikkat çekilmiştir (14). Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular da bu sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

Şartların bu şekilde olduğu durumda hekimlerin yurt dışında çalışma isteklerinin de belirgin şekilde arttığı söylenebilir. Çalışmadaki hekimlerin %69'u yurt dışına çıkmayı düşündüklerini belirtmiştir. Son yıllarda yurt dışına çıkan hekimlerin sayısındaki büyük artış ve kamudan istifa eden hekimlerin sistemde oluşturduğu boşluk sebebiyle bu durumdan zarar gören hastaların randevu bulmada yaşadığı zorluk, kaliteli ve kapsamlı bir muayene ve yetkin hekimlerden alabileceği sağlık hizmetinden yoksun olmaları görülen problemlerdendir (15). Bunun yanı sıra malpraktis süreçlerinin zorluğu ve sürecin hekimleri yıldırmaması, başta cerrahi branşlar olmak üzere çeşitli branşlarda TUS kontenjanlarının boş kalması gibi problemler hekimlerin bu sorunlara karşı gösterdiği tepkiler olarak nitelendirilebilir (16).

Hasta memnuniyeti; hastanelerde kişiler arası iletişim, personel davranışı, hastalığı ile ilgili bilgilendirme gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Hasta ve hasta yakınlarına uygulanan memnuniyet anketinde hastaların hekimlik değer algılarına bakışı hasta memnuniyetleri üzerinden değerlendirilmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğunun kendisini muayene eden hekimden memnun olduğu saptanmıştır. İlgili hekimin kendisine güven vermesi, kendisini yeterince bilgilendirmesi ve onu aydınlatması, takip sürecini iyi yönetmesi hastaların oldukça memnun kaldıkları konular olarak kaydedilmiştir. Yapılan araştırmalarda hastaların büyük çoğunluğu "güven" ve "güvenilirlik" boyutlarını en önemli hizmet kalitesi olarak değerlendirmiştir. Buradan hareketle hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının tutum ve davranışları, hastaların memnuniyetini etkileyen en önemli etken olduğu söylenebilir (17).

Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde hastaların %90'ı ilgili hekimleri kibar ve saygılı bulmuş, %78'i ilgili hekimin kendisine yeterli süre

ayırduğunu söylemiştir. Hasta ve hasta yakınlarının ilgili hekimler tarafından yeterli bilgilendirme yapıldığını düşünenlerin oranı %75 olarak bulunmuştur. Hekimlerin hastalarına güven vermesinin, tavsiyelerine uymasının önemini kavratmasının katılım oranı %79 olarak kaydedilmiştir. Bu orandan hekimlerin hasta ve hasta yakınlarıyla olan iletişimi hakkında olumlu çıkarımlar yapılabilir. (Tablo-2)

Bir araştırmada hastaların hekimden iyi tanı koymasını ve iyi açıklama yapmasını beklediği belirtilmiştir (2). Bu durum hastaların, hastalıklarını iyi şekilde yönetebilmek için, kendilerine koyulan tanı ile ilgili yeterince bilgi sahibi olmak istemeleri ile açıklanabilir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastaların çoğuna yeterli bilgilendirme yapılmasının yanı sıra hekimi tarafından yeterli bir şekilde takip edilmesinde de olumlu bir oran ortaya çıkmıştır. Hastaların %71'inin, hekiminin hastalığını takip etme sürecindeki ilgisinden memnun olduğu kaydedilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hastaların %45'i ihtiyaç halinde hekimine ulaşabilmiştir. %18'i kararsız olup direkt olarak hekime değil, yardımcı sağlık çalışanlarına ulaşabildiğini belirtmiştir. %37'si ise hekimiyile iletişimde sıkıntı yaşadığını bildirmiştir. Yapılan pek çok araştırmada hastanın eğitim düzeyi yükseldikçe beklentinin arttığı ve buna bağlı olarak bilgilendirilme düzeylerinden duydukları tatminin azaldığı belirtilmiştir. Tatminin azalmasıyla da memnuniyet seviyesinin düştüğü görülmüştür (17). (Tablo-2)

Çalışma grubundaki hastaların ilgili hekimlerle ilgili çoğunlukla olumsuz yorum yaptığı tek konu, hekimin hastayı duygusal yönden desteklememesi, rahatlatmaması ve ona sorunlarla başa çıkmasına yardım etmemesidir. Katılımcıların %31'i hekiminin duygusal sorunlarla baş etmesine yardım ettiğini söylerken %46'sı böyle bir davranış görmediğini belirtmiştir. %23'ü ise doktorun sadece olanı söylediğini, ek olarak bir şey ekmediğini düşündüğü için kararsız oy kullanmıştır. (Tablo-2)

Pamukkale Üniversitesi'nde yapılan bir araştırmada hekime ulaşma ve muayene için bekleme süresinin memnuniyeti etkilediği bilinmektedir (9). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'yle ilgili olarak

hekimden bağımsız hastanın memnuniyetini şekillendiren etkenlere bakıldığında kişilerin %51'i muayene olmak için fazla beklemediğini bildirmiştir. Tahlil ve tetkikler için ise katılımcıların %52'si beklediği süreyi uygun bulmuştur. Hastaların %68'i tahlil ve tetkik sonuçlarını belirtilen süre içerisinde aldığını söylemiştir. Hastane ile ilgili katılımcılar tarafından genel olarak olumlu geri bildirimler yapılmıştır. Bir araştırmadaki sonuçlar ışığında hasta memnuniyetinin ilgili hastane ve hekime bağlı olarak büyük oranda değişiklik gösterdiği görülmüştür (15). (Tablo-2)

Dahili ve cerrahi dalların hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması yapıldığında dahili bölümlere müracaat eden hastaların ilgili hekimlere kendilerine ayırdıkları süre bakımından, hekimlerin takip sürecindeki tutumundan ve hekimlere ulaşabilmek açısından cerrahi bölümlere gelen hastalara göre daha olumlu yanıtlar verdiği gözlenmektedir. Cerrahi bölümlere gelen hastaların dahili bölümlere gelen hastalara göre muayene olmak için daha az süre bekledikleri görülmektedir. (Şekil 1)

Çalışmadaki diğer bir yön verici konu başlığı da hastaların kendisini muayene eden hekimin yerinde olmak isteyip istememesiydi. Üniversite mezunu olan katılımcılardan ilgili hekimin yerinde olmak isteyenlerin oranı %51,5, üniversite mezunu olmayan katılımcılardan ilgili hekimin yerinde olmak isteyenlerin oranı ise %49,2 olarak bulundu. Veriler karşılaştırıldığında hem eğitim seviyesi yüksek kişilerin hem de eğitim seviyesi daha düşük bireylerin neredeyse yarısının kendisini muayene eden doktorun yerinde olmak istendiği saptanmıştır. Bir çalışmada görülmüştür ki toplumsal statü algısında hekimler sağlığa kavuşturan sıfatıyla tanınan bir meslek grubu olduğu için toplum içinde toplumsal statüleri yüksek olarak görülmüşlerdir (15).

Hastaların; "Evet" yanıtını vermelerinin sebepleri olarak hekimlerin yüksek maaş almaları, insanların hekimlerin unvanına ve yapabileceklerine saygı duymaları ve hekimlerin çalışma şartlarının iyi ve rahat olması, insanları yeniden sağlıklarına kavuşturmalarının güzel bir duygu olduğunu düşünmeleri, "Hayır" yanıtını vermelerinin sebepleri olarak ise mevcut bir işte çalışan veya önceden çalışmış kişilerin işinden çok memnun olması, hekimlerin yoğun iş temposu, geç para kazanmaya

başlamaları, psikolojik olarak çok yorulmaları, sosyal durumun ve çalışma şartlarının kötü olmasını göstermişlerdir.

Aynı konu başlığı, katılımcılarının yaşları üzerinden de karşılaştırmalı olarak yorumlanmıştır. 65 yaş ve üstü katılımcıların büyük çoğunluğunun ilgili hekim yerinde olmak istediği görülmektedir. Orta-yaşlı kesim olan 31-65 yaş arası katılımcıların ise yarısından fazlası kendisini hekim yerinde görmek istemediğini bildirmiştir (%52). 19-30 yaş arası katılımcılarda kendisini hekimin yerine koymak istemeyenlerin sayısı baskın bir çoğunluktadır (%61,6). Okul çağında olan ve diğer yaş gruplarına kıyasla hekim olma olasılığı en büyük olan ve bu yüzden de daha büyük önem taşıyan genç nesil 0-18 yaş grubunun ise yarısı kendisini muayene eden hekim yerinde görmek istediğini belirtmiştir. Bu sonuçlardan hareketle gelecek neslin kendisini hekim olarak görme konusunda kararsız olduğu, genç-orta yaş grubunun ise hekimlik mesleğini uygulamaya pek sıcak bakmadığı söylenebilir. (Şekil 2)

SONUÇ

Sonuç olarak yapılan çalışmanın ışığında ve anketlerden elde edilen bulguların karşılaştırılması sonucunda Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesindeki hekimlerin mesleki saygınlıklarının azaldığını düşünmeleri; çalışma koşulları ve elde ettikleri gelirleri yetersiz bulmaları sebebiyle hekimlerin mesleklerine olan ilgisi azalmıştır. Bununla birlikte yurt dışında çalışmayı alternatif bir yol olarak değerlendirmelerini sağlamıştır. Diğer yandan hastalar açısından yaklaşıldığında; muayene süresinin, hastane olanaklarının tatmin edici boyutta olmadığı görülmüştür. Buna rağmen hastaların hasta-hekim ilişkisi yönünden olumsuz yönde bir değer algısına sahip olmadığı görülmüştür. Yapılan çıkarımların işaret ettiği husus ise hekimlik mesleğinin ve hekimlerin değerinin hekimler açısından olumsuz, hastalar açısından ise negatif bir risk taşımakla birlikte pozitif olduğu görülmüştür.

Teşekkür:

"Öğrenci Çalışma Modülü'nde görevli olup anketleri uygulayan Melis Çelik, Aydın Alısoy, Elif Kaya, Mehmet Arif Kayıkcı, Mehmet Nizamettin Özmen,

Mücahit Cin'e; anket uygulayıp tabloların hazırlanmasında emeği geçen Ataman Murat Görür ve Ömer Faruk Aydınlı'ya, istatistik konularında bilgi paylaşımları için Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin Arayıcı'ya teşekkür ederiz."

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması olmamıştır.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Çamlıca, T., & Eti Aslan F. (2022). Sağlıkta "4P tıbbi": Geleneksel tıp tarih mi oluyor?. Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 9(4), 382-387.
2. Öcal EE, Aygüzer C, Dereli FE, Erbil S, Güneri B, Işık ST, ve ark. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Hastalarda Hekimlik Değer Algılarına Bakışın Değerlendirilmesi. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2018;3(2):28-39
3. Elif Atıcı: Hasta-Hekim İlişkisi Kavramı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 33 (1) 45-50, 2007
4. Filiz, M., & Güngör, S. (2023). Türkiye'de Sağlık Kurumlarında Değer Algısına Yönelik Bir Araştırma. Artvin Çoruh Üniversitesi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi, 9(1), 91-110.
5. A. Hilal Batı, Nilay T. Bümen, Hekimlik mesleğine yönelik tutum ölçeğinin geliştirilmesi, Tıp Eğitimi Dünyası dergisi. 2006(10), 23
6. Indla Ramasubba Reddy, Jateen Ukrani, Vishal Indla, Varsha Ukrani: Violence against doctors: A viral epidemic? , Indian Journal of Psychiatry , 2019;61:S782-5.
7. Tong D, Wang L, Jiang J. Publications from China in The Lancet: Violence against doctors in
8. Hatice Pekince, Ayfer Sahin Duman, Ramazan Gurgoze: Volence against healthcare workers and its results in Turkey , Medicine Science International Medical Journal , 2022;11(1):75-80
9. Didem Tezcan, Mehmet Hakan Yücel, Umut Burak Ünal, Tamer Edirne, Üçüncü basamak sağlık kuruluşunda hasta memnuniyeti, Pamukkale Tıp Dergisi, 2014;7(1):57-62
10. Töres Theorell, changing society :changing role of doctors, BMJ, 320. Sayı, Saturday 27 May 2000, 1437
11. Organisation for Economic Co-operation and Development [Internet]. Labour Market Situation. [Erişim tarihi: 10 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.oecd.org/employment/labour-stats/labour-market-situation-oecd-updated-october-2022.htm>
12. Jian Li, Frank Pega ve ark., The effect of exposure to long working hours on ischaemic heart disease: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury; Environment International, Volume 142, 2020, 105739, ISSN 0160-4120,
13. Organisation for Economic Co-operation and Development [Internet]. Average Wages. [Erişim tarihi: 30 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://data.oecd.org/earnwage/average-wages.htm>
14. Tatar M, Mollahaliloğlu S, Şahin B, Aydın S, Maresso A, HernándezQuevedo C. Turkey: Health system review. Health Systems in Transition, 2011, 13(6):1-186.
15. Aslı Metin, Ramazan Erdem: Hekim imajına yönelik toplumsal algıya dair bir araştırma, Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi Yıl: 2019, 11(21): 361-376
16. Sevil Aydoğan, Seval Çalışkan Pala, Burhanettin Işıklı, Mezuniyet öncesi ve sonrasında hekimlik mesleğine yönelik tutum, Ankara Med J. 2019;(1):10-20
17. Ali Özer, Enver Çakıl: Sağlık hizmetlerinde hasta memnuniyetini etkileyen faktörler, Tıp Araştırmaları Dergisi 2007: 5 (3):140-143

Anxiety and obsession levels of healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A comparison of the peak and post-peak period.

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA SAĞLIK ÇALIŞANLARININ ANKSİYETE VE OBSESYON DÜZEYLERİ: 1. PİK VE 1. PİK SONRASI DÖNEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ali DAYI¹, Hilal Nur ALAYBEYOĞLU², Senem KORUK³

¹Bandırma Onyediy Eylül University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Balıkesir, Türkiye

²Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Anesthesia Technician and Psychologist, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The main aim of this cross-sectional study was to examine the changes in anxiety and obsession levels of doctors, nurses, health technicians and other hospital staff working in the healthcare field in Turkey during the peak 1 and post-peak 1 periods of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic.

Method: 405 healthcare workers, aged between 18 and 65, working in a training and research hospital in İstanbul, participated in the study conducted in July and August 2020. Sociodemographic Data Form (SDF), Beck Anxiety Inventory (BAI), COVID-19 Obsession Scale (OCS), Coronavirus Anxiety Scale (CAS) and Thought Control Questionnaire (TCQ) were used in our study.

Results: As a result, anxiety and obsession levels of healthcare workers differed significantly in the two time periods and anxiety and obsession scale scores decreased after the 1st peak period. In our study, anxiety levels of nurses were found to be higher than those of physicians and other healthcare workers.

Conclusion: In conclusion, female healthcare workers experienced higher levels of pandemic-induced anxiety and preoccupation, and their ratings significantly declined during the post-peak period.

Keywords: COVID-19, healthcare professionals, anxiety and obsession levels

ÖZ

Amaç: Bu kesitsel çalışmanın temel amacı, Türkiye'de sağlık alanında çalışan doktor, hemşire, sağlık teknisyeni ve diğer hastane personelinin COVID-19 salgınının 1. pik ve 1. pik sonrası dönemindeki anksiyete ve obsesyon düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri incelemektir.

Ali DAYI

BOE University Faculty of
Medicine, Department of Psychiatry,
Bandırma, Türkiye

E-posta: adayi@bandirma.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0001-7224-1231>

Yöntem: 2020 yılının Temmuz ve Ağustos aylarında gerçekleştirilen çalışmaya, İstanbul'daki bir eğitim ve araştırma hastanesinde görev yapan, yaşları 18 ile 65 arasında değişen 405 sağlık çalışanı katılmıştır. Çalışmamızda Sosyodemografik Veri Formu (SDF), Beck Anksiyete Envanteri (BAE), COVID-19 Takıntısı Ölçeği (COVID-19 TÖ), Coronavirüs Kaygı Ölçeği (CKÖ) ve Düşünce Kontrol Anketi (DKA) kullanılmıştır.

Bulgular: Sonuç olarak sağlık çalışanlarının anksiyete ve obsesyon düzeyleri iki zaman diliminde önemli ölçüde farklılık gösterdi ve 1. pik dönemi ardından kaygı ve takıntı ölçeği puanları azaldı. Çalışmamızda hemşirelerin kaygı düzeyleri doktor ve diğer sağlık çalışanlarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak kadın sağlık çalışanları arasında salgının neden olduğu anksiyete ve obsesyon düzeylerinin arttığı ve pik sonrası dönemde puanlarda önemli bir düşüş olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: COVID-19, sağlık çalışanı, anksiyete ve obsesyon düzeyi

The first case of Novel Coronavirus Disease (COVID-19), a global pandemic, was reported in Wuhan, China, on December 31, 2019 (1), and the first COVID-19 case in Turkey was seen on March 11, 2020 (2). The World Health Organization (WHO) declared it a Pandemic on March 11, 2020, because there is no specific treatment, it causes rapid human-to-human respiratory transmission, and it poses a serious threat to physical and mental health (3). According to a WHO report dated March 14, 2021, COVID-19 has infected more than 189 million people worldwide, causing the deaths of more than 2.5 million people (4). In Turkey, the highest number of new cases were reported on April 11, 2020, and the highest number of deaths on April 19, 2020, during the pandemic's first peak period. The number of new cases and deaths has decreased as of 20 April 2020, with the number of new cases reaching a low in the first week of June. However, as a result of the lifting of many bans and increased socialization during the "reopening" period, which began on June 1, the number of daily cases surpassed 1500 by the first weeks of September, and the case curve rapidly increased towards the second peak (5).

When it comes to working during epidemics, healthcare workers are the most at risk (6). During disease periods, such as large-scale epidemics, health workers face physical and psychological strain (7). Situations such as

increased infection and transmission risk, stigma, isolation, and a lack of communication with family members of healthcare workers working in the COVID-19 epidemic in Wuhan cause stress, anxiety, and depression symptoms, as well as psychological problems such as insomnia and anger, and these symptoms can impair employees' attention and decision-making. It is stated that it can have a negative impact on their ability to give and may have a long-term impact on their general health (8). Similarly, during the SARS pandemic, among the causes of anxiety in hospital workers were a lack of sufficient information about the pathogen, the rapid exchange of medical information and renewed procedures, extraordinary measures taken to ensure infection control, decreased communication among healthcare professionals, the influence of the media, stigma, and infection of healthcare workers. Furthermore, during the epidemic, increased work stress, concerns about one's own and other people's health, social isolation, and avoidance were found to be effective in the acute stress response of healthcare workers (9). In one study, more than half of the health workers who took part in the A/H1N1 influenza pandemic were concerned about the possibility of infecting their family and friends, as well as the effects of the disease on their health (10).

It is critical for preventive mental health to be able to define the mental health of healthcare professionals as

accurately as possible, taking into account the decrease in work efficiency and psychological problems that will result from the pandemic's mental damage in healthcare professionals. This cross-sectional study primarily aimed to examine changes in anxiety and obsession levels among doctors, nurses, health technicians, and other hospital staff working in Turkey's healthcare sector during the first peak and post-peak periods of the COVID-19 pandemic. It was hypothesized that hospital staff would experience heightened levels of anxiety and obsessions during the peak phase of the COVID-19 pandemic.

METHOD

Participants

Participants in the study, which was conducted in July and August 2020, include 405 healthcare professionals aged 18-65 who work in an Istanbul training and research hospital. The scales were shared through common social media platforms used by hospital staff, and 405 individuals completed them. The scales were completed in a single session. In the first set of questions for the OCS, BAI, and CAS, participants were instructed to 'consider the month of April when answering the questions,' while in the second set, they were asked to 'consider June and subsequent months when answering the questions.'

Approval by the Ethics Committee

Beykent University Faculty of Medicine Training and Research Hospital Clinical Research received Ethics Committee approval with decision number 2020/0374.

The Study's Design

In this cross-sectional study, participants were sent a sociodemographic data form and scales via e-mail. First, an explanation of the scales to be used for the purpose of the study was provided online, and the study began with the approval of the informed consent form. The Sociodemographic Data Form (SDF), Coronavirus Anxiety Scale (CAS), Obsession with COVID-19 Scale (OCS), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Thought Control Questionnaire (TCQ) were used in our study. CAS, OCS and BAI questions were asked separately for the COVID-19 pandemic's first peak and post peak phase. Participants were asked to respond using April 2020 as the peak period

and June 2020 and the following period as the post peak period.

Scales

Sociodemographic Data Form (SDF): In the sociodemographic data form, questions about age, gender, marital status, having children, job description, how many years he worked, whether he had a physical-metabolic medical or psychiatric illness, whether he was in the COVID-19 diagnosis and treatment process, and whether he was diagnosed with COVID-19 were asked.

The Coronavirus Anxiety Scale (CAS): CAS, a one-dimensional, five-item Likert-type scale created by Lee et al. (11), is intended to evaluate dysfunctional anxiety associated with COVID-19. Evren et al. have demonstrated its validity and reliability in a Turkish sample (12).

Obsession with COVID-19 Scale (OCS): Lee et al. developed a one-dimensional, five-point Likert-type scale consisting of four questions to detect dysfunctional thought related to COVID-19 (13). Scores of 7 and higher indicate coronavirus-related dysfunctional thinking, according to et al (12).

Beck Anxiety Inventory (BAI): It is a self-assessment scale developed by Beck et al. (1988) to assess individuals' anxiety levels. It is a Likert-type scale with 21 items and a score range of 0-3. It is possible to say that as the scale score rises, so does the level of Anxiety (14,15). Conducted a Turkish validity and reliability study.

Thought Control Questionnaire (TCQ): Wells et al. created the scale in 1994 to reveal the frequency of intrusive thoughts and control strategies (16). The scale, which has 30 items and a 4-point Likert type, has 5 sub-dimensions. Subdimensions include distraction (TCQ-D), social control (TCQ-SC), worrying (TCQ-W), self-punishment (TCQ-SP), and reappraisal (TCQ-R). Yorulmaz conducted a validity and reliability study in Turkey in 2008 (17).

Data analysis

The SPSS-24 package program was used to analyze the data collected during the course of the study. To determine whether the continuous variables fit the normal distribution, the Kolmogorov-Smirnov test was used.

Continuous variables were found to deviate from the normal distribution ($p < 0.001$). Descriptive statistics are presented in the form of mean standard deviation for continuous variables and number of cases and (percentage) for categorical variables. The Spearman correlation test was used to determine whether there is a statistically significant relationship between continuous or sortable variables. The Wilcoxon Signed Ranks Test was used to compare peak and post-peak period scale scores, the Kruskal-Wallis test, and the Pairwise Comparison test was used to compare scale

scores of groups of three and above, and the Mann Whitney U Test was used to compare scale scores of paired groups. In the study, statistical significance was determined using the $p < 0.05$ level.

RESULTS

There were 239 female participants and 166 male participants in the study. Table 1 displays the demographic information of the participants.

Table 1: A table of the participants' sociodemographic data.

		N	%
Gender	Female	239	59.0
	Male	166	41.0
Marital status	Single	253	62.5
	Married	152	37.5
Task group	Doctor	106	26.2
	Nurse	144	35.6
	Technician	94	23.2
	Other	61	15.1
Participating in COVID diagnosis and treatment	Yes	245	60.5
	No	160	39.5
Obtaining a COVID diagnosis	Yes	19	4.7
	No	386	95.3
Having a psychiatric diagnosis in the past	Yes	7	1.7
	No	398	98.3
Having another medical illness diagnosed	Yes	43	10.6
	No	362	89.4

Table 2 displays the minimum, maximum, mean, and standard deviation values of the scale scores used in the study.

Table 2: Scale score descriptive findings.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CAS-Peak period	405	5.00	25.00	8.1037	3.84593
CAS-Post-peak period	405	5.00	25.00	6.9901	2.96680
OCS-Peak period	405	4.00	20.00	8.0469	3.42389
OCS-Post-peak period	405	4.00	20.00	8.9704	3.64503
BAI-Peak period	405	.00	47.00	10.7062	10.89873
BAI-Post-peak period	405	.00	44.00	6.9210	8.59361
TCQ-D	405	6.00	24.00	15.3753	4.01881
TCQ-SC	405	6.00	23.00	14.7062	2.80383
TCQ-W	405	6.00	23.00	10.6938	3.02057
TCQ-SP	405	6.00	21.00	9.4617	2.67675
TCQ-R	405	6.00	24.00	14.2815	3.38967
Total TCQ	405	39.00	102.00	64.5185	9.93458

CAS: Coronavirus Anxiety Scale, **OCS:** COVID-19 Obsession Scale, **BAI:** Beck Anxiety Inventory, **TCQ:** Thought Control Questionnaire, **TCQ-D:** Thought Control Questionnaire-distraction, **TCQ-SC:** Thought Control Questionnaire-social control, **TCQ-W:** Thought Control Questionnaire-worrying, **TCQ-SP:** Thought Control Questionnaire-self-punishment, **TCQ-R:** Thought Control Questionnaire-reappraisal.

When the peak and post-peak periods were compared, it was discovered that 156 participants had a decrease in their CAS score, 148 participants had a decrease in their OCS score, and 221 participants had a decrease in

their BAI score in the post-peak period. Table 3 shows a comparison of peak period and post-peak period scale scores.

Table 3: Shows the Wilcoxon Signed Ranks Test results for participants' peak and post-peak period CAS, OCS, and BAI scale scores.

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Z	p
CAS	Negative ranks	156	88.76	13846.00	-10.075	.000
	Positive ranks	15	57.33	860.00		
	Ties	234				
OCS	Negative ranks	148	93.92	13900.50	-8.685	.000
	Positive ranks	30	67.68	2030.50		
	Ties	227				
BAI	Negative ranks	221	132.94	29379.00	-11.618	.000
	Positive ranks	31	80.61	2499.00		
	Ties	153				

Wilcoxon Signed Ranks Test

CAS: Coronavirus Anxiety Scale, **OCS:** COVID-19 Obsession Scale, **BAI:** Beck Anxiety Inventory.

A statistically significant difference was found in the comparison of the CAS, OCS, and BAI scores in terms of the genders of the participants in both the peak and post-peak periods, with women having higher scale scores than men in both periods. (Peak period u: 12264.5, $p < 0.001$; 14958, $p < 0.001$; 12615.5, $p < 0.001$; post-peak period u: 14405.5, $p < 0.001$; u: 15338.5, $p < 0.001$; u: 14725, $p < 0.001$).

A statistically significant difference was found between the scores of CAS (h: 14.570, $p = 0.002$), OCS (h: 18.761, $p < 0.001$), and BAI (h: 18.270, $p < 0.001$) when the peak period scale scores of the participants were compared according to their duties in the hospital (Table 4). According to post hoc pairwise comparisons test results, during the peak period of the participants, the CAS scores of nurses were statistically significantly higher than both doctors and other hospital staff, OCS scores are higher in nurses and technicians than in other hospital workers, BAI scores are higher for nurses than doctors and other health professionals, and it was determined that it was higher in technicians than in other healthcare workers.

Table 4: Comparison of peak period scale scores based on participant task distribution.

	Description of the job	N	Mean Rank	H	p	Post hoc
CAS	Doctor	106	185.15	14.570	.002	Nurse> Other Nurse> Doctor
	Nurse	144	227.90			
	Technician	94	206.03			
	Other	61	170.58			
OCS	Doctor	106	188.70	18.761	.000	Nurse> Other Technician > Other
	Nurse	144	221.27			
	Technician	94	223.04			
	Other	61	153.85			
BAI	Doctor	106	187.07	18.270	.000	Technician > Other Nurse> Other Nurse> Doctor
	Nurse	144	227.72			
	Technician	94	212.55			
	Other	61	157.61			

Kruskal-Wallis test, post hoc Pairwise Comparison test

CAS: Coronavirus Anxiety Scale, OCS: COVID-19 Obsession Scale, BAI: Beck Anxiety Inventory.

In the comparison of the scale scores of the participants after the peak period according to their duties in the hospital; A statistically significant difference was found between CAS (h:19.453, p<0.001), OCS (h:13.592, p: 0.004), BAI (h: 19.000, p<0.001) scores. They have significantly higher CAS scores than doctors, nurses have

significantly higher OCS scores than doctors and other hospital staff, and nurses and technicians have significantly higher BAI scores than doctors. These findings are based on the results of a post hoc pairwise comparison test. Table 5.

Table 5: Shows the Spearmans Correlation analysis results for the participants' TCQ, CAS, OCS, and BAI scores.

		CAS	CAS	OCS	OCS	BAI	BAI
		Peak	Post	Peak	Post	Peak	Post
		period	peak	period	peak	period	peak
			period		period		period
TCQ-D	r	.077	.080	.041	.001	.066	-.006
	p	.120	.106	.411	.977	.182	.903
TCQ-SC	r	.077	.123	.072	.061	.071	.135
	p	.122	.013	.147	.217	.154	.007
TCQ-W	r	.275	.273	.219	.239	.282	.254
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000
TCQ-SP	r	.299	.255	.246	.242	.338	.270
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000
TCQ-P	r	.128	.094	.088	.047	.130	.039
	p	.010	.058	.078	.341	.009	.435
Total TCQ	r	.250	.245	.181	.165	.239	.171
	p	.000	.000	.000	.001	.000	.001

AS: Coronavirus Anxiety Scale, OCS: COVID-19 Obsession Scale, BAI: Beck Anxiety Inventory, TCQ: Thought Control Questionnaire, TCQ-D: Thought Control Questionnaire-distraction, TCQ-SC: Thought Control Questionnaire-social control, TCQ-W: Thought Control Questionnaire-worrying, TCQ-SP: Thought Control Questionnaire-self-punishment, TCQ-R: Thought Control Questionnaire-reappraisal.

DISCUSSION

The anxiety and obsession levels of healthcare workers were compared during the peak and post-peak periods of the COVID-19 epidemic in this study. As a result, there was a significant difference in the anxiety and obsession levels of healthcare professionals between the two periods, and the anxiety and obsession scale scores were lower after the peak period.

In a study conducted in China, healthcare workers were given the Symptom Checklist (SCL-90) as a pre-test and post-test at 6-week intervals during the epidemic and post-epidemic period. Except for somatization, there was a significant decrease in anxiety, obsessions, and other symptoms in the post-epidemic period, with the highest decrease in anxiety symptoms (18). There was a similarity between the findings of this study and the findings of our study. The increased workload during the peak period, as well as the uncertainty about the disease and its treatment, may have caused anxiety and obsession symptoms to emerge in healthcare workers. During the epidemic, nurses had the highest anxiety levels, followed by other healthcare workers and doctors. During the epidemic period, obsessive-compulsive symptoms have the highest scores.

Nurses' anxiety levels were found to be higher than doctors' and other health workers' in our study. Furthermore, the anxiety and obsession symptoms of employees who provided medical services during the epidemic's peak period were significantly higher than those of other employees, while only the obsessive symptoms were significantly higher in the post-peak period. Nurses' anxiety levels were found to be higher than doctors' and other healthcare professionals' in studies conducted in China (19, 20, 21). A study conducted in Saudi Arabia discovered that nurses' anxiety levels were higher during the pandemic period (22). In one study, it was discovered that the anxiety, OCD, somatization, and depression scores of hospital healthcare professionals were higher than those of other hospital employees (23). Furthermore, the fact that medical service workers are more likely to come into contact with infected people than other workers may explain this situation.

In our study, women's scale scores were statistically significantly higher than men's in both the peak and post-

peak periods. Female health workers had higher anxiety levels than male health workers, according to a study conducted in Turkey (24, 25). Women's anxiety levels were found to be higher in a study conducted with healthcare professionals in Spain (26). A similar finding was reported in a Chinese study (20). Female physicians were found to have higher anxiety levels in a study with doctors in Pakistan, and it was reported that there are two major causes of anxiety in doctors, the first being a lack of protective equipment, and the second being the transmission of the disease to family members (27). This can be explained by the fact that women have a higher incidence of anxiety disorders than men.

In a Chinese study, the presence of a medical disease through contact with COVID-19 patients was identified as a risk factor for obsessive compulsive symptoms. Female gender, medical disease presence, and contact with COVID patients have all been identified as risk factors for anxiety symptoms (23). Another study found that working in the intensive care unit, front-line treatment of covid, exhaustion, and secondary traumatization predicted anxiety (28). Another study found that being a doctor and being male were among the factors predicting anxiety that were negatively related to anxiety (29). While female gender and participation in COVID diagnosis and treatment were found to be risk factors for anxiety and obsessive symptoms during the peak period, only female gender was found to be a risk factor in the post-peak period. This could be due to increased knowledge about disease transmission, easier availability of protective equipment, and a reduction in workload.

Anxiety and punishment, which are sub-dimensions of the thought control scale (TCQ), were discovered to have a positive and weak correlation with the scales used in both phases (coronavirus anxiety, coronavirus obsession and beck anxiety scales). Coronavirus anxiety and beck anxiety scales; re-evaluation in the peak phase and social control sub-dimensions in the post-peak phase demonstrated a positive and weak correlation, respectively. The cognition system may have used the strategy of urgent reassessment to reduce the negative affect and experience during the peak phase (30). New regulations for public health have been introduced as part of the process known as the new normal, which

coincides with the post-peak period. The social control factor may have allowed society to keep up with this process and new habits (31). The health professionals may have caused them to focus on undesirable thoughts and results with the stress of being at risk at all times by using self-punishment and worrying strategies during the peak and post-peak phase (32). While working in the frontline poses a risk to healthcare professionals' mental health, the level of cognition used a temporary positive strategy such as re-evaluation to protect itself, but also suppressed itself by incorporating both phases such as anxiety and self-punishment.

CONCLUSION

As a result, the frequency of anxiety and obsessions caused by the pandemic has increased among female health workers. Anxiety levels in nurses and obsession levels in health technicians were found to be significantly higher than in the other groups. The post-peak phase saw a significant decrease in scores. According to the TCQ scale, which determines the methods developed to combat unwanted and unpleasant thoughts; reevaluation in the peak phase, worrying and self-punishment in both phases; and a significant relationship between the social control sub-dimension and the scales in the post-peak phase. It is critical to provide psychological support for the mood they experience according to the peak phases in order to reduce the worries of health workers, ensure their mental health, and increase their work efficiency. Psychological pressure has increased in nurses working with the suspected patient group, and anxiety levels may have been higher than in hospital staff working with the tested patient group. We believe that clear and trustworthy information on this subject reduces stress. At the same time, these studies provide important clues about the type of psychological intervention that should be performed by concretizing which psychological symptoms outweigh among different branches and revealing the triggering causes. The elimination or reduction of triggering factors helps to balance health workers' mental health. Mental health deterioration will become chronic in the following periods, causing harm to the individual first and then to society. It is also critical to research intervention methods to avoid this.

The study's limitations

The fact that the questionnaire was administered online, the number of nurses who participated was higher than in the other groups, and the application of this study during the post-peak period were all limitations in our study. Additionally, the study's limitations were compounded by the inability to conduct face-to-face interviews, which precluded the establishment of a clinical diagnosis.

REFERENCES

1. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316> (E.T: 03.09.2021)
2. Euronews (2020), Sağlık Bakanı Koca: "Türkiye'de ilk koronavirüs (Covid-19) vakası tespit edildi", <https://tr.euronews.com/2020/03/10/saglik-k-bakan-koca-koronavirus-covid-19-sal-g-n-ile-ilgili-ac-klama-yap-yor> (E.T: 07.09.2021)
3. WHO (2020), WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (E.T: 10.09.2021)
4. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities, as of 14 March 2021, 10 am CT https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_8 (E.T: 10.10.2021)
5. Türk Tabipler Birliği (2020), Covid-19 Pandemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu, sayfa 103-105, https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6.pdf (E.T: 13.09.2021)

6. Avcı, S. & Yağcı, İ. (2021). COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE ACİL SERVİS ÇALIŞANLARININ PSİKOLOJİK DURUMLARI Psychological Status of Emergency Department Personnel During The COVID-19 Pandemic Period . *Bozok Tıp Dergisi* , 11 (1) , 49-55 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bozoktip/issue/60646/893623> (E.T: 13.09.2021)
7. Chen, Q., Liang, M., Li, Y., Guo, J., Fei, D., Wang, L., He, L., Sheng, C., Cai, Y., Li, X., Wang, J., & Zhang, Z. (2020). Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *The lancet. Psychiatry* , 7(4), e15–e16. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30078-X)(E.T: 15.09.2021)
8. Kang, L., Li, Y., Hu, S., Chen, M., Yang, C., Yang, B. X., Wang, Y., Hu, J., Lai, J., Ma, X., Chen, J., Guan, L., Wang, G., Ma, H., & Liu, Z. (2020). The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *The lancet. Psychiatry* , 7(3), e14. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30047-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X) (E.T: 15.09.2021)
9. Maunder, R. G., Lancee, W. J., Rourke, S., Hunter, J. J., Goldbloom, D., Balderson, K., Petryshen, P., Steinberg, R., Wasylenki, D., Koh, D., & Fones, C. S. (2004). Factors associated with the psychological impact of severe acute respiratory syndrome on nurses and other hospital workers in Toronto. *Psychosomatic medicine* , 66(6), 938–942. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000145673.84698.18> (E.T: 19.09.2021)
10. Goulia, P., Mantas, C., Dimitroula, D., Mantis, D., & Hyphantis, T. (2010). General hospital staff worries, perceived sufficiency of information and associated psychological distress during the A/H1N1 influenza pandemic. *BMC infectious diseases* , 10, 322. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-322>
11. Lee S. A. (2020). Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death studies* , 44(7), 393–401. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1748481> (E.T: 24.09.2021)
12. Evren, C., Evren, B., Dalbudak, E., Topcu, M., & Kutlu, N. (2020). Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. *Death studies* , 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1774969>
13. Lee S. A. (2020). How much "Thinking" about COVID-19 is clinically dysfunctional?. *Brain, behavior, and immunity* , 87, 97–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.067> (E.T: 01.10.2021)
14. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology* , 56(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893> (E.T: 01.10.2021)
15. Ulusoy M. Beck Anksiyete Ölçeğinin Psikometrik Özellikleri: Uzmanlık Tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 1993
16. Wells, A., & Davies, M. I. (1994). The Thought Control Questionnaire: a measure of individual differences in the control of unwanted thoughts. *Behaviour research and therapy* , 32(8), 871–878. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)90168-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)90168-6)
17. Yorulmaz, O. ve Gençöz, T. (2008). Obsessif-Kompulsif Bozukluk Semptomlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan İstem Dışı Düşünceleri Yorumlama Envanteri, Obsessif İnanışlar Ölçeği ve Düşünceleri Kontrol Etme Ölçeği'nin Türk Örnekleminde İncelenmesi. *Türk Psikoloji Yazıları* , 11(22), 1-13.
18. Liu, Z., Wu, J., Shi, X., Ma, Y., Ma, X., Teng, Z., Sen, X., Zhang, Y., Zhang, W., Feng, Z., Long, Q., Ma, X., Wang, L. ve Zeng, Y. (2020). COVID-19 Salgını nedeniyle Çin'deki Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı Durumu. *Annals of global Health* , 86 (1), 128. <https://doi.org/10.5334/aogh.3005> (E.T: 14.10.2021)
19. Huang, J. Z., Han, M. F., Luo, T. D., Ren, A. K., & Zhou, X. P. (2020). Mental health survey of 230 medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi= Zhonghua laodong*

- weisheng zhiyebing zazhi= Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases, 38, E001-E001.
20. Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., Wu, J., Du, H., Chen, T., Li, R., Tan, H., Kang, L., Yao, L., Huang, M., Wang, H., Wang, G., Liu, Z., & Hu, S. (2020). Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open*, 3(3), e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976> (E.T: 16.10.2021)
 21. Que, J., Shi, L., Deng, J., Liu, J., Zhang, L., Wu, S., Gong, Y., Huang, W., Yuan, K., Yan, W., Sun, Y., Ran, M., Bao, Y., & Lu, L. (2020). Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. *General psychiatry*, 33(3), e100259. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100259> (E.T: 14.10.2021)
 22. AlAteeq, D. A., Aljhani, S., Althiyabi, I., & Majzoub, S. (2020). Mental health among healthcare providers during coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Saudi Arabia. *Journal of infection and public health*, 13(10), 1432–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.08.013> (E.T: 14.10.2021)
 23. Zhang, W. R., Wang, K., Yin, L., Zhao, W. F., Xue, Q., Peng, M., Min, B. Q., Tian, Q., Leng, H. X., Du, J. L., Chang, H., Yang, Y., Li, W., Shangguan, F. F., Yan, T. Y., Dong, H. Q., Han, Y., Wang, Y. P., Cosci, F., & Wang, H. X. (2020). Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychotherapy and psychosomatics*, 89(4), 242–250. <https://doi.org/10.1159/000507639> (E.T: 16.10.2021)
 24. Kurt, O., Deveci, S. E., & Oguzoncul, A. F. (2020). Levels of anxiety and depression related to covid-19 among physicians: An online cross-sectional study from turkey. *Ann Clin Anal Med*, 11(Supplement 3), S288-S93.
 25. Yildirim, T. T., Atas, O., Asafov, A., Yildirim, K., & Balibey, H. (2020). Psychological status of healthcare workers during the Covid-19 pandemic. *Age*, 20(30), 31-40.
 26. Dosil Santamaría, M., Ozamiz-Etxebarria, N., Redondo Rodríguez, I., Jaureguizar Alboniga-Mayor, J., & Picaza Gorrotxategi, M. (2021). Psychological impact of COVID-19 on a sample of Spanish health professionals. *Impacto psicológico de la COVID-19 en una muestra de profesionales sanitarios españoles. Revista de psiquiatría y salud mental*, 14(2), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.05.004> (E.T: 16.10.2021)
 27. Arshad, A. R., & Islam, F. (2020). COVID-19 and Anxiety amongst Doctors: A Pakistani Perspective. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 30(10), 106–109. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.supp2.106> (E.T: 18.10.2021)
 28. Buselli, R., Corsi, M., Baldanzi, S., Chiumiento, M., Del Lupo, E., Dell'Oste, V., Bertelloni, C. A., Massimetti, G., Dell'Osso, L., Cristaudo, A., & Carmassi, C. (2020). Professional Quality of Life and Mental Health Outcomes among Health Care Workers Exposed to Sars-Cov-2 (Covid-19). *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6180. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176180>
 29. Luceño-Moreno, L., Talavera-Velasco, B., García-Albuerne, Y., & Martín-García, J. (2020). Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic. *International journal of environmental research and public health*, 17(15), 5514. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155514>
 30. Bavel, J.J.V., Baicker, K., Boggio, P.S. et al. Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response. *Nat Hum Behav* 4, 460–471 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0884-z>
 31. Jones P, Menon A, Hicken A, Rozek LS. Global adoption of personal and social mitigation behaviors during COVID-19: The role of trust & confidence. *PLoS One*. 2021 Sep 8;16(9):e0256159.

PMID: 34495998; PMCID: PMC8425551.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256159>

32. Dong, Z. Q., Ma, J., Hao, Y. N., Shen, X. L., Liu, F., Gao, Y., & Zhang, L. (2020). The social psychological impact of the COVID-19 pandemic on medical staff in China: A cross-sectional study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e65. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.59> (E.T: 21.10.2021)

Side Effects of Immunosuppressive Treatments in Primary Glomerulonephritis

İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİLERİN YAN ETKİLERİ

 Tuba YÜCE İNEL¹,  Halil YAZICI²,  Özgür Akın OTO²,  Erol DEMİR²,  Sevgi SAÇLI ALİMOĞLU²,  Ali Rıza UÇAR²,  Ahmet Burak DİRİM²,  Savaş ÖZTÜRK²,  Aydın TÜRKMEN²

¹Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Division of Rheumatology, Izmir, Turkey

²Istanbul University, Faculty of Medicine, Division of Nephrology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Background: It is imperative to closely monitor patients for adverse effects of immunosuppressive (IS) agents, widely used in treating glomerulonephritis (GN). Our study aimed to investigate the occurrence of any drug-related adverse events in patients with primary GN, explicitly focusing on IS.

Methods: The present study analyzed 162 adult GN patients treated with IS drugs. The study scrutinized the demographic and clinical profiles of the patients, laboratory findings, and any side effects associated with IS drugs. We further investigated the patients for frequency and nature of infections, musculoskeletal and gastrointestinal symptoms, thromboembolism, new-onset diabetes, avascular necrosis, neuropsychiatric side effects, and premalignant conditions.

Results: The study comprised a diverse group of patients with a male majority of 51.9% and a mean age of 37.2±12.9 years. The patients were under clinical observation for an average of 69.6±40.1 months, and during the treatment, 71% experienced at least one adverse effect. After evaluating the data, we did not find a significant correlation between the GN type and the presence of side effects. Research demonstrates that patients receiving corticosteroids (CS) exhibit a higher incidence of myopathy than those receiving other IS therapies (p=0.001). Hypoalbuminemia (OR: 2.05; 95% CI: 1.82-2.28; p =0.001) and steroid treatment (OR: 1.04; 95% CI: 1.01-1.06; p = 0.009) are significantly associated with increased risk of adverse outcomes.

Conclusion: In cases of GN, it is not unusual for patients to encounter adversities associated with IS treatment, primarily when there is a comorbidity of hypoalbuminemia and CS exposure. The probability of these side effects occurring may increase under such circumstances.

Main Points:

- Patients diagnosed with GN should undergo meticulous monitoring to detect any potential adverse effects that may arise from the administration of IS agents
- The probability of experiencing side effects is higher when hypoalbuminemia and CS exposure are present.
- The present study suggests no discernible correlation between the type of GN and side effects

Tuba YÜCE İNEL

Dokuz Eylül University, Faculty of
Medicine, Division of Rheumatology, Izmir,
Turkey

E-posta: dr.tubayuce@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0001-9026-9641>

Keywords: glomerulonephritis, side effects, immunosuppressive treatment, infections

ÖZ

Amaç: Glomerülonefrit (GN) tedavisinde yaygın olarak kullanılan immünosupresif (IS) ajanların yan etkileri açısından hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Çalışmamız, özellikle IS'ye odaklanarak, primer GN'li hastalarda ilaca sekonder görülen yan etkileri araştırmayı amaçladı.

Yöntemler: Bu çalışmaya IS ajanlarla tedavi edilen 162 yetişkin GN hastası dahil edildi. Çalışmada hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve IS ilaçlarla ilişkili yan etkiler incelendi. Hastalar; enfeksiyonların sıklığı ve natürü, muskuloskeletal ve gastrointestinal semptomlar, tromboembolizm, yeni başlayan diyabet, avasküler nekroz, nöropsikiyatrik yan etkiler ve premalign durumlar açısından da araştırıldı. Bulgular: Hastaların %51,9'u erkekti ve yaş ortalaması 37,2±12,9 yılı. Hastalar ortalama 69,6±40,1 ay süreyle klinik gözlem altında tutuldu ve tedavi sırasında %71'inde en az bir yan etki görüldü. Veriler incelendiğinde GN tipi ile yan etki varlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Kortikosteroid (KS) alan hastaların, diğer IS tedavilere göre daha yüksek miyopati insidansı sergilediği gösterildi (p=0,001). Hipoalbuminemi (OR: 2,05; %95 GA: 1,82-2,28; p =0,001) ve steroid tedavisi (OR: 1,04; %95 GA: 1,01-1,06; p = 0,009), yan etki riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulundu. **Sonuç:** GN vakalarında, özellikle hipoalbuminemi ve KS maruziyetinin eşlik ettiği durumlarda, hastaların IS tedavisiyle ilişkili yan etkilerle karşılaşma olasılığı artabilir.

Ana noktalar:

- GN tanılı hastalar, IS ajanlardan kaynaklanabilecek olası yan etkileri tespit etmek için dikkatli bir şekilde izlenmelidir.
- Hipoalbuminemi ve kortikosteroid maruziyet, yan etki görülme olasılığını artırır.
- Bu çalışmada, GN tipi ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, yan etkiler, enfeksiyonlar, immünosupresif tedaviler

Glomerular inflammation can cause glomerulonephritis (GN), which is one of the essential causes of kidney failure, presented with hematuria, different amounts of proteinuria, leukocyturia, hypertension, and other organ involvements (such as purpura, arthritis, pulmonary hemorrhage). Patients who do not receive treatment are at a higher risk of developing protein malnutrition, acute kidney failure, hyperlipidemia, accelerated atherosclerosis, venous or arterial thrombosis, pulmonary embolism, and infection(1). As clinicians, we aim to provide treatment regimens that minimize complications and prevent disease progression with the lowest IS drug exposure.

The current immunosuppression strategies may not provide sufficient relief, particularly in recurring or treatment-resistant GN. Nonspecific drugs, though useful, may cause unintended toxicity and compliance issues. In cases where drugs with narrow therapeutic windows are utilized, it is essential to balance the potential risks and benefits. Decreasing drug doses to minimize the risk of infections may result in disease reactivation, while increasing immunosuppressants to address relapse may heighten the risk of infections. Infectious agents can also trigger disease recurrence. The current challenge is to adjust the drug dose and duration to limit conditions and other adverse events without recurrence. Our study aimed

to offer valuable information regarding the potential adverse effects of IS therapy in patients diagnosed with primary GN.

METHODS

We conducted a study involving 162 patients with primary GN, specifically primary membranous nephropathy (PMN), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), minimal change disease (MCD), and immunoglobulin A nephropathy (IgAN), confirmed by kidney biopsy. Exclusion criteria for this study included the following: (1) absence of a 12-month follow-up, (2) presence of diabetes mellitus (DM), (3) presence of another autoimmune disease, (4) missing data, and (5) presence of malignancy or viral hepatitis.

Reviewing their medical records, we collected the patients' demographic, clinical, and laboratory data. Throughout the patient's follow-up, we documented the occurrence and nature of any infections they encountered, including upper and lower respiratory infections, gastrointestinal (GI), urinary tract, skin, and soft tissue infections, as well as viral infections like herpes simplex and varicella-zoster virus. The patient's blood, urine, tissue culture results, and parenteral antibiotherapy requirements were investigated. We examined patients' files for myopathy, GI side effects (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, dyspeptic complaints, GI bleeding, high transaminase level, hyperbilirubinemia), and malignancy. The diagnosis of avascular necrosis (AVN) was verified by magnetic resonance imaging (MRI). The presence of neuropsychiatric events such as depression, psychosis, delirium, confusion, severe headache, and seizures observed after the initiation of IS medication was investigated. Assessment of kidney function was performed by estimating the glomerular filtration rate using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. The urinary protein-to-creatinine ratios were also utilized in the study to measure the level of proteinuria in patients. In addition, the study evaluated the use of preferred IS drugs and the duration of treatment. Starting in 2012, patients were treated according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines, ensuring they received the most appropriate

and effective treatment for their kidney disease(2). Mortality has been verified via the death notification system.

This study has obtained ethical approval from the Non-invasive Clinical Ethics Committee of Istanbul University Faculty of Medicine, with decision number 2023-2265277. The ethical principles of the Declaration of Helsinki have conducted all the procedures in this study.

Statistical analysis

Data entry and analysis were executed utilizing SPSS 21, a robust statistical software. The normality assessment was conducted using the Kolmogorov-Smirnov test. Mean \pm standard deviation (SD) was used to represent continuous variables, while nominal and ordinal data were presented as percentages. To compare continuous variables between two independent groups, the Mann-Whitney U test was utilized, whereas Fisher's exact test was employed for categorical variables. A logistic regression analysis was carried out to determine the predictive factors influencing side effects. The statistical significance was set at a two-tailed P value of 0.05 or lower.

RESULTS

The data of 162 patients with primary GN (84 male, mean age 37.2 ± 12.9 years) who used IS agents were analyzed. The distribution of patients included in the study was as follows: 34.5% (n=56) PMN, 17.3% (n=28) FSGS, 27.2% (n=44) IgAN, 15.4% (n=25) MPGN, 5.6% (n=9) MCD. At least one side effect due to IS drugs was detected in 71.1% (n=115) patients. The study found that a significant percentage of patients with PMN, FSGS, IgAN, and MPGN experienced adverse effects secondary to drugs. All patients with MCD reported adverse effects. Presented in Table 1 are the demographic characteristics and laboratory findings of the patients.

Table.1 Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with primary glomerulonephritis

Age,(years)*	37.2 (\pm 12.94)
Gender (male), n (%)	84 (51.9)
Body mass index *	26.3 (\pm 4.62)
Smoker, n (%)	34 (30.9)
Follow-up duration,(months)*	69.6 (\pm 40.1)
Distribution of diagnosis, n (%)	
Membranous GN	56 (34.6)
FSGS	28 (17.3)
IgAN	44 (27.2)
MPGN	25 (15.4)
MCD	9 (5.6)
Baseline systolic blood pressure, mmHg*	131 (\pm 23.66)
Baseline diastolic blood pressure, mmHg*	83 (\pm 14.72)
Baseline laboratory test results*	
Leukocyte /mm ³	9549 (\pm 4252.2)
Creatinine (mg/dL)	1.13 (\pm 0.95)
eGFR	87.9 (\pm 34.25)
Albumin (g/dL)	2.92 (\pm 0.89)
Total protein (g/dL)	5.45 (\pm 1.23)
Spot urine protein creatinine ratio	5.92 (\pm 6.22)
Antihypertensive agents, n (%)	
ACE inhibitors	119 (73.5)
ARB	108 (66.7)
CCB	54 (33.3)
Diuretics	63 (38.9)
Beta blockers	8 (4.9)
Distribution of immunosuppressive agents used, n (%)	
Steroid	143 (88.3)
Cyclophosphamide	8 (4.9)
Rituximab	4 (2.5)
Azathioprine	35 (21.6)
Mycophenolate mofetil	51 (31.5)
Cyclosporine	58 (35.8)
Tacrolimus	10 (6.2)
Duration of steroid use*	27.9 \pm 27.8
Number of exacerbations*	0.9 (\pm 0.99)
*mean (\pm SD)	

The study observed that many patients experienced upper respiratory tract infections (URTIs) as a side effect. The incidence of URTIs varied among different types of

kidney diseases, with the highest rate observed in patients with IgAN. URTI was observed in 42.8% (n=12) of patients with FSGS, 30.3% (n=17) of PMN, 47.7% (n=21) of patients

with IgAN, 28% (n=7) of patients with MPGN, 33.3% (n=3) of patients with MCD. Viral agents caused one-fifth of these URTIs. During follow-up, it was observed that 28.6% of patients with PMN, 46.4% with FSGS, and 30.2% with IgAN were diagnosed with lower respiratory tract infections (LRTI). Notably, *Mycobacterium tuberculosis* was identified in the sputum culture of one patient, while atypical mycobacteria were detected in bronchoalveolar lavage fluid in another.

Urinary tract infection (UTI) was detected in 19.8% (n=32) patients once, in 4.9% (n=8) patients twice, in 1.9% (n=3) patients three times, and in 0.6% (n=1) patients nine times. *Escherichia coli* (n=23) was the most common bacteria detected in the patient's urine cultures. *Klebsiella*

pneumonia (n=3), *enterococcus spp* (n=1), *chlamydia trachomatis* (n=1), *ureaplasma urealyticum* (n=1), and *candida spp* (n=1) were also detected.

Soft tissue infection was observed in five patients with PMN, three with FSGS and IgAN, and two with MPGN; this risk was independent of diagnosis. *Morganella morganii* (n=1) and *listeria monocytogenes* (n=1) were identified in tissue culture.

Only 7.4% of patients required hospitalization for intravenous antibiotic therapy (PMN=4, FSGS=1, IgAN=4, MPGN=3). However, no discernible correlation was observed between the diagnosis and the likelihood of hospitalization. Table 2 lists the common side effects associated with different types of GN.

Table 2. Common side effects according to type of primary glomerulonephritis

	PMN n (%)	IgAN n (%)	FSGS n (%)	MPGN n (%)	MCD n (%)	p value
Any infection	34 (60.7)	32 (72.7)	21 (75)	19 (76)	6 (66.7)	0.532
Hospitalization due to infection	4 (7.1)	4 (9.1)	1 (3.6)	3 (12)	-	0.685
Neuropsychiatric event	8 (14.3)	10 (22.7)	3 (10.7)	5 (20)	1(11.1)	0.643
Secondary diabetes mellitus	7 (12.5)	1 (2.3)	3 (10.7)	4 (16)	2 (22.2)	0.237
Cataract	5 (8.9)	2 (4.5)	1 (3.6)	2 (8)	-	0.736
Avascular necrosis	6 (10.7)	1 (2.3)	2 (7.1)	3 (12)	-	0.396
Myopathy	26 (46.4)	12 (27.9)	13 (46.4)	12 (48)	3 (33.3)	0.309
Gastrointestinal side effect	20 (35.7)	15 (34.1)	8 (28.6)	7 (28)	5 (55.6)	0.608
Venous thromboembolism	-	1 (2.3)	-	1 (4)	-	0.543
Osteoporosis	7 (12.5)	3 (6.8)	3 (10.7)	4 (16)	1 (11.1)	0.820

During IS therapy, premalignant conditions were observed and closely monitored in patients. Throughout the follow-up period, a variety of conditions emerged, including pituitary macroadenoma (n=1), severe dysplasia in the colon (n=1), tubular adenoma (n=1), thyroid papillary microcarcinoma (n=1), basal cell microcarcinoma (n=1), and villous adenoma with moderate dysplasia (n=1).

Patients were closely monitored for the potential development of AVN, a debilitating condition that diminishes their quality of life and restricts their mobility. MRI-confirmed AVN was unrelated to the patient's diagnosis (PMN=6, FSGS=2, IgAN=1, and MPGN=3). No correlation was found between the use of IS and the onset

of AVN. Additionally, there was no statistically significant relationship between the CS use duration and AVN development (p=0.665).

One of the critical side effects that reduce drug compliance is GI symptoms. 35.7% (n=20) patients with PMN, 28.6% (n=8) patients with FSGS, 34.1% (n=15) patients with IgAN, and 28% (n=7) patients with MPGN had GI side effects independent of primary diagnosis. GI adverse effects of MMF constitute a significant concern in our cohort, as this adverse event increased 2.2-fold in MMF users (p = 0.017). Although around one-third of patients using CS or cyclosporine (CsA) experienced gastrointestinal complaints, this was not statistically significant. *Salmonella* (n=2) and *Clostridium difficile* (n=1) were found in stool samples for diarrhea etiology.

After a comprehensive investigation, we also considered the possibility of cataracts, specifically in patients who have been on CS for a prolonged period at high doses. Nevertheless, in our cohort, we did not find any conclusive connection between drug usage and the formation of cataracts. Furthermore, our results did not indicate any link between the type of GN and the occurrence of cataracts.

In order to identify potentially reversible drug-induced myopathies in our patients, we conducted a

thorough inquiry into musculoskeletal complaints. Our findings showed that myopathy was observed in a significant number of patients across several conditions, including 46.4% of those with PMN, 46.4% of those with FSGS, 27.9% of those with IgAN, and 48% of those with MPGN. Of all the patients, approximately 45.8 who were administered CS developed myopathy, demonstrating a statistically significant correlation (OR:15,1; 95% CI: 1.97-116, p=0.001). Table 3 summarizes the drug's observed side effects.

Table 3. Common side effects according to immunosuppressive agents

	steroid n (%)	CsA n (%)	MMF n (%)	AZA n (%)	Tacrolimus n (%)
Any infection	102 (71.3)	43 (74.1)	37 (72.5)	23 (65.7)	7 (70)
Hospitalization due to infection	10 (7)	4 (6.9)	6 (11.8)	2 (5.7)	-
Neuropsychiatric event	23 (16.1)	12 (20.7)	9 (17.6)	9 (25.7)	1 (10)
Secondary diabetes mellitus	14 (9.8)	9 (15.5)	7 (13.7)	3 (8.6)	1 (10)
Cataract	10 (7)	1 (1.7)	5 (9.8)	1 (2.9)	1 (10)
Avascular necrosis	12 (8.4)	6 (10.3)	3 (5.9)	3 (8.6)	-
Myopathy	*65 (45.8)	28 (48.3)	21 (42)	10 (29.4)	5 (50)
Gastrointestinal side effect	51 (35.7)	22 (37.9)	*24 (47.1)	12 (34.3)	4 (40)
Venous thromboembolism	2 (1.4)	-	-	-	-
Osteoporosis	18 (12.6)	8 (13.8)	4 (7.8)	5 (14.3)	1 (10)

**between groups p<0.05*

As our therapeutic drugs can impact glucose metabolism, we closely monitored our patients for the possible development of DM. During the follow-up period, we observed that 13.7% (n=7) of the patients using MMF, 9.8% (n=14) of those using CS, and 15.5% (n=9) of those receiving CsA developed DM. The type of GN did not influence the development of drug-induced DM.

According to this study, patients who present higher levels of proteinuria upon diagnosis may experience side effects more frequently when treated with IS agents (p=0.004). Furthermore, the study revealed hypoalbuminemia (OR: 2.05; 95% CI: 1.82–2.28; p=0.001) and CS treatment (OR: 1.04; 95% CI: 1.01–1.06; p = 0.009) as risk factors for side effects.

DISCUSSION

The incidence rates of various types of primary GN in adults range from 0.2–2.5/100000/year (3). GN is a collection of diverse kidney diseases that accounts for nearly one-fifth of chronic kidney disease cases. Regrettably, GN is also the primary cause of kidney failure among young adults(4). Clinicians can add IS drugs to conservative treatments, taking into account factors such as comorbidity, age, possible drug side effects and interactions, life expectancy, and the patient's kidney reserve. The fundamental objective is to devise a therapeutic plan that adheres to the 'Primum non-nocere' principle, thereby preserving kidney function. Our primary aim is to showcase authentic, real-life data.

Patients diagnosed with nephrotic syndrome are at a heightened risk of developing infections. This is attributed to a decreased serum concentration of immunoglobulin G, insufficient production of specific antibodies, reduced levels of factors B and D in the alternative complement pathway, and the impact of IS therapy(5). In areas with a high prevalence of tuberculosis, it is essential to investigate for latent tuberculosis. M. tuberculosis was found in the sputum culture of a patient who was evaluated for latent tuberculosis before the IS started.

Glucocorticoids (GCs) have been identified as one of the primary causal factors leading to AVN. The risk of developing osteonecrosis is exceptionally high in patients who have been administered high doses of GCs over an extended period. In this study, 8.4% (n=12) of patients who received steroid treatment developed AVN. Patients received GCs at doses outlined in the KDIGO treatment protocols for an average duration of 27.9 ± 27.8 months. In addition, AVN was found to occur at a significantly higher rate in patients receiving CsA compared to other drugs used in maintenance therapy for kidney transplant patients(6). Results from a double-blind, randomized controlled trial indicate no significant difference in AVN or osteoporosis between the MMF recipients and the control group for the chronic graft-host disease(7). After a thorough analysis, we could not establish a correlation between the risk of developing AVN and the use of other drugs. It is possible that the restricted patient count in the cohort and the difficulty in calculating the cumulative drug doses could have contributed to this outcome.

Glucocorticoids have been linked to an increased risk of adverse events, such as the development of gastritis, ulcers, and GI bleeding(8). In our study, we observed that a significant proportion of patients (35.7%, n=51) experienced GI toxicity associated with the use of steroids during the follow-up period. A study conducted on 85 patients who received MMF for psoriasis showed a reduction in the prevalence of GI symptoms such as nausea, diarrhea, and abdominal cramps from 75% at baseline to 20% after a few years of treatment(9). In this study, the risk of this adverse event increased 2.2-fold with MMF. A GI side effect due to CsA occurred in 47% of 478 adult and 51

pediatric patients with liver transplantation during one-year follow-up (10). In our study, 37.9% (n=22) of those using CsA had GI complaints.

In our study, we observed that 45.8% (n=65) of the patients using steroids developed myopathy, and a statistically significant relationship was established between the use of CS and the development of myopathy. It was also noted that elderly patients or those with negative nitrogen balance were at an increased risk(11). Further, our findings indicate that myopathy was present in 52.8% (n=28) of the patients whose serum albumin level was less than 2.5 mg/dL. Additionally, the combined use of CsA and statin has been associated with rhabdomyolysis in solid organ transplant patients(12). As per the results of this study, it was observed that a considerable proportion of patients (28 patients out of the total) experienced myopathy attributed to CsA. While MMF is considered a possible treatment option for inflammatory myopathies, it has also been reported to cause myopathy in some cases(13). Our research findings suggest that there is no discernible association between the use of MMF and the onset of myopathy.

Patients undergoing treatment with GCs are at an increased risk of developing both cataracts and glaucoma in a dose-dependent manner(14). Throughout our follow-up period, 7% (n=10) of our patients developed cataracts due to CS.

The administration of steroids has been shown to increase hepatic gluconeogenesis, reduce peripheral tissue use of insulin-dependent glucose, and inhibit insulin activity(15). This study observed secondary DM in 9.8% (n=14) of the patients using GCs. In a meta-analysis, DM treated with insulin occurred in 3% of kidney transplant recipients using CsA (16). Our study showed secondary DM in 15.5% (n=9) of the CsA users. In experimental research, MMF has demonstrated an ability to inhibit the expansion and migration of autoreactive cells, thereby exhibiting a potential anti-diabetogenic effect(17). Our study revealed that secondary DM was observed in a small percentage (13.7%) of patients who received MMF treatment. However, based on our analysis, this result did not reach statistical significance.

A meta-analysis has revealed that individuals with a history of steroid use are at a significantly higher risk for osteoporotic and hip fractures. Specifically, the study found that steroid use can increase the risk of osteoporotic fracture by 1.66 times and hip fracture by 2.25 times (18). In this study, 12.6% (n=18) of the patients using steroids experienced skeletal side effects. CsA monotherapy increased bone mineral density, but combined with GC, it caused bone loss by inhibiting osteoblast differentiation and growth(19). This study found that 13.8% (n=8) of patients experienced osteoporosis while receiving CsA treatment.

In the CureGN cohort, it was observed that the risk of infection was associated with the presence of nephrotic proteinuria and hypoalbuminemia, exposure to CS, and the number of comorbid diseases(20). Additionally, proteinuria at the nephrotic level was identified as a predictive factor for poor prognosis. It may require longer or combined IS therapy, which could lead to a higher frequency of secondary side effects to these drugs. In our study, the side effects of IS were more common in patients with high proteinuria at the first presentation. Each 1 mg/kg/day increase in CS dose resulted in a 2.5-fold increase in the relative risk of adverse events (21). Recent research indicates that exposure to CS is linked to an elevated likelihood of acute care events related to infection (22), and our findings align with the existing literature on this topic.

The limitations of the study are 1) not specifying the cumulative dose of the drugs, 2) retrospective, 3) a small number of patients, 4) short follow-up duration, 5) vaccination status was not available, and 6) lack of a control group.

Considering all these side effects and treatment successes, it is evident that more effective but less toxic IS approaches are needed. Therefore, we should aim to reduce long-term morbidity and mortality without increasing recurrence or adverse events with currently available therapeutic agents.

REFERENCES

1. Crew R, J. Radhakrishnan, and G. Appel, Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clinical nephrology*, 2004. 62(4): p. 245-259.
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
3. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(2):414-30.
4. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *The Lancet*. 2016;387(10032):2036-48.
5. Anderson DC, York TL, Rose G, Smith CW. Assessment of serum factor B, serum opsonins, granulocyte chemotaxis, and infection in children's nephrotic syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 1979;140(1):1-11.
6. Abbott KC, Koff J, Bohem EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2005;79(3):330-6.
7. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, Flowers ME, Lee SJ, Carpenter PA, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113(21):5074-82.
8. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith Jr H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(1):21-4.
9. Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC. Mycophenolic acid for psoriasis: a review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(6):962-71.
10. FK UM. 506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for

- immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(1110):71115.
11. Afifi A. Steroid myopathy. Clinical, histologic, and cytologic observation. *Johns Hopkins Medical Journal.* 1968;123:158-73.
 12. Gumprecht J, Zychma M, Grzeszczak W, Kuźniewicz R, Burak W, Żywiec J, et al. Simvastatin-induced rhabdomyolysis in a CsA-treated renal transplant recipient. *Medical Science Monitor.* 2003;9(9):CS89-CS91.
 13. Galindo M, Cabello A, Joven B, Alonso A, Carreira P, Porta J, et al. Mycophenolate mofetil induced myopathy in a patient with lupus nephritis. *The Journal of rheumatology.* 2005;32(1):188-90.
 14. Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Archives of Ophthalmology.* 1980;98(10):1773-7.
 15. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 1997;26(3):631-45.
 16. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation.* 2004;4(4):583-95.
 17. Maksimovic D, Stojkovic MM, STOSIC-GRUJICIC S. Antidiabetogenic Effect of Mycophenolate Mofetil Is Associated with Down-Regulation of Adhesive Interactions and Autoreactive Cell Activation. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002;958(1):148-51.
 18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *Journal of bone and mineral research.* 2004;19(6):893-9.
 19. Yeo H, Beck LH, McDonald JM, Zayzafoon M. Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation. *Bone.* 2007;40(6):1502-16.
 20. Glenn DA, Henderson CD, O'Shaughnessy M, Hu Y, Bomback A, Gibson K, et al. Infection-related acute care events among patients with glomerular disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2020;15(12):1749.
 21. Oh GJ, Waldo A, Paez-Cruz F, Gipson PE, Pesenson A, Selewski DT, et al. Steroid-associated side effects in patients with primary proteinuric kidney disease. *Kidney international reports.* 2019;4(11):1608-16.
 22. Glenn DA, Zee J, Mansfield S, O'Shaughnessy MM, Bomback AS, Gibson K, et al. Immunosuppression Exposure and Risk of Infection-Related Acute Care Events in Patients With Glomerular Disease: An Observational Cohort Study. *Kidney Medicine.* 2022;4(11):100553.

Association of monocyte-to-lymphocyte ratio and practical nutritional indicators in peritoneal dialysis patients

PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA MONOSİT-LENFOSİT ORANI VE PRATİK NUTRİSYONEL BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

 Aysu OKUMUŞ¹,  Yelda DELİGÖZ BİLDACI²,  Mehmet ASI OKTAN²,
 Caner ÇAVDAR²,  Serpil Müge DEĞER²

¹ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Background: This study aimed to analyze the association between monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and nutritional indicators in peritoneal dialysis (PD) patients

Methods: Among the 228 maintenance PD patients 44 of those were included in this retrospective analysis. The geriatric nutrition risk index (GNRI) was calculated using serum albumin and body weight, and the prognostic nutrition index (PNI) was calculated using serum albumin and lymphocyte count. Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and nutritional indicators were analyzed using Spearman correlation and linear regression analysis.

Results: During the follow-up of 25 months, median GNRI and PNI values showed an increase from a median baseline GNRI of 86.7 (IQR, 92.9, 104.9) to 100.5 (IQR, 92.7, 109.0) ($p=0.03$) and PNI values of baseline 43.1 (IQR, 41.0, 46.3) to 46.1 (IQR, 39.1, 50.5) ($p=0.02$). MLR showed a decrease from the baseline median value of 0.38 (IQR, 0.28, 0.58) to 0.36 (IQR, 0.29, 0.47) $p=0.03$. There were no changes in leukocyte and hs-CRP levels. There were statistically significant negative correlations between MLR and PNI ($r_s -0.452$; $p=0.002$), GNRI ($r_s -0.400$ $p=0.008$), and BMI ($r_s -0.308$; $p=0.04$). No significant correlation was observed with albumin levels ($r_s =0.221$; $p=0.154$). MLR was statistically significantly associated with GNRI, PNI, and body mass index (BMI) except albumin, however, hs-CRP level was only associated with serum albumin in both univariate and multivariate regression analysis.

Conclusion: This study indicates that the higher MLR values were associated with lower GNRI and PNI values in PD patients. MLR may help clinicians to identify the nutritional status of this population.

Keywords: Monocyte-to-lymphocyte ratio, geriatric nutrition risk index, prognostic risk index, nutrition, peritoneal dialysis

Serpil Müge DEĞER

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine,
Department of Internal Medicine, Division
of Nephrology, İzmir, Türkiye

E-posta: serpilmuge.deger@deu.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-7635-2382>

ÖZ

Giriş: Bu çalışma periton diyaliz (PD) hasta grubunda klinik pratikte kullanılan nutrisyon belirteçleri ile monosit-lenfosit arasında ilişkiyi değerlendirmeyi hedeflemiştir.

Gereç ve Yöntem: 228 PD hastasından 44 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Geriatrik nutrisyon indeksi (GNRI) serum albumin düzeyi ve kilo, prognostik nutrisyon indeksi (PNI) serum albumin düzeyi ve lenfosit sayısı , monosit - lenfosit oranı (MLR) ise tam kan sayımı sonuçlarına göre hesaplanmıştır. MLR ve nutrisyon belirteçleri arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ve lineer regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular: 25 aylık takip süresince, ortalama GNRI ve PNI değerleri istatistiksel olarak anlamlı yükselme göstermiştir [ortalama bazal GNRI 86,7 (IQR, 92,9, 104,9) 'den 100,5 (IQR, 92,7, 109,0) (p=0,03) ve PNI değerleri bazal 43,1 (IQR, 41,0, 46,3) 'den 46,1 (IQR, 39,1, 50,5) (p=0,02)]. MLR düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir [ortalama bazal 0,38 (IQR, 0,28, 0,58) 'den 0,36 (IQR, 0,29, 0,47) p=0,03]. Lökosit ve hs-CRP düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. MLR ile PNI (rs -0,452; p=0,002), GNRI (rs -0,400 p=0,008), ve Vücut kitle indeksi (VKİ) (rs -0,308; p=0,04) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanırken, serum albumin düzeyi ile korelasyon izlenmemiştir (rs =0,221; p=0,154) Hem tek değişkenli hem çok değişkenli lineer regresyon analizinde, MLR düzeyleri ile GNRI, PNI ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken serum albumin düzeyi ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Serum hs-CRP düzeyi ise sadece serum albumin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Tartışma: Bu çalışma da PD hasta grubunda yüksek MLR düzeyleri düşük GNRI ve PNI düzeyleri ile ilişkili tespit edilmiştir. Klinik pratikte sıklıkla kullandığımız tam kan sayımından elde edilen MLR düzeyi PD popülasyonunun nutrisyonel durumunu gösterir basit bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Monosit-lenfosit oranı, geriatrik nutrisyon risk indeksi , Prognostik risk indeksi, nutrisyon, periton diyalizi

Patients receiving chronic dialysis, irrespective of the dialysis modality, experience nutritional derangements termed protein-energy wasting (PEW) (1). Despite improvements in disease management and peritoneal dialysis (PD) prescriptions, poor survival of PD patients, especially those with PEW, persists more than in the general population (2).

The measurement of the nutritional condition of these patients varies and easy tools are still under research in many fields (1,3,4). Body mass index (BMI) and serum albumin levels are determined by several factors such as volume expansion, redistribution, and active inflammation. The geriatric nutrition risk index (GNRI), was first described by Bouillane et al (5) and includes both biochemical and anthropometric components. GNRI has

previously been studied for either hemodialysis (HD) and PD patients by single or sequential measurements and found as simple and useful nutritional predictor for mortality (6-8). The prognostic nutrition index (PNI) is an inflammation-based nutrition marker and was first studied on perioperative patients (9-10). Recently PNI was also examined in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients (CAPD) and reported as an independent predictor for mortality (11).

Inflammation is the most important amplifier for the development of PEW which might result in an increment of inflammation and lead to the vicious circle in PEW pathogenesis (12). C-reactive protein, a traditional inflammatory marker, is associated with nutritional markers in PD patients which demonstrates the close

association between inflammation and PEW (13). However, elevated hs-CRP levels might frequently be seen in dialysis patients due to infectious conditions, volume overload, PD catheter, or disease by itself even without PEW. The monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) is a cost-effective marker of inflammatory response that can be obtained from a complete blood count. MLR has been studied as a prognostic indicator in PD patients (14-15).

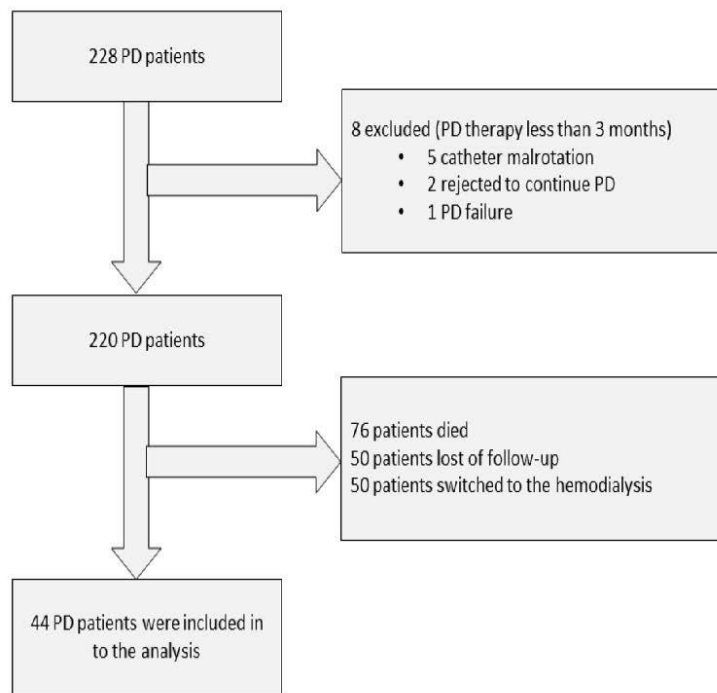
Here we aimed to evaluate the association between inflammation and nutrition by using clinically practical

markers such as MLR and GNRI, PNI, serum albumin levels, and BMI among maintenance PD patients.

MATERIALS AND METHODS

We have screened 228 patients, who had been under follow-up at our PD clinic between 1992 and 2023 and 44 of those were included in this retrospective analysis. Patients under PD for less than 3 months, under active peritonitis or any infection, malignancy, or documented cardiovascular disease, who were lost of follow-up, death, or switched to hemodialysis, and patients under 18 years were all excluded from the analysis Figure 1.

Figure 1: Study Flowchart



Follow-up time was recorded until the last visit to our PD clinic. All demographic characteristics, baseline and the last visit laboratory analysis such as blood urea nitrogen (BUN), creatinine, sodium, potassium, albumin, calcium, phosphorus, hemoglobin, leukocyte, lymphocyte, and

monocyte counts were recorded. BMI, GNRI, and PNI were obtained at baseline and the last visit. GNRI values were calculated by using the serum albumin levels and body weight of the patients (5).

$GNRI=(1.489 \times \text{albumin}[\text{g/L}] + (41.7 \times [\text{body weight/ideal body weight}]$)

The PNI was calculated using serum albumin and absolute lymphocyte count levels (16).

$$PNI=10 \times ALB (\text{g/dL}) + 0.005 \times ALC (\text{per } \mu\text{L})$$

The study was approved by the local Ethics Committee (decision number: 2023/16-07). All informed consent from patients has been obtained and stored in our PD outpatient clinic.

Statistical Analysis

All analyses have been performed using SPSS version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). All values are expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR) depending on their distribution and categorical variables such as numbers and frequencies. The Wilcoxon analysis was performed to compare repeated variables at baseline and last visit including nutritional and inflammatory parameters. The correlation between nutrition and inflammation was evaluated using Spearman correlation analysis. The association was examined with univariate and multivariate

linear regression analysis adjusting by age and gender. Logarithmic transformation was performed for the abnormally distributed variables to ensure normality before regression analysis. A two-sided p-value <0.05 was considered significant.

RESULTS

All demographics of the study population are depicted in Table 1. The mean (\pm SD) age was 60 ± 13 years and 57 % of the patients were female. The median duration of PD time was 25 (IQR, 14, 60) months. The most common primary disorders were diabetes mellitus (23%) and glomerulonephritis (23 %) followed by hypertension. (18%). Sixty percent of the patients were under automated peritoneal dialysis (APD). The baseline permeability in the peritoneal equilibration test (PET) showed that the average level is the most common result in our patients (high average 39%, low average 39 %). The baseline weekly peritoneal Kt/V was 1.95 (IQR, 1.71, 2.25) and residual kidney function was 46.9 (IQR, 36.0, 60.2) mL/min/1.73 m². The last visit evaluation did not show significant changes ($p=0.86$ for Kt/V, $p=0.18$ for residual kidney function) (Table 1).

Table 1: Demographic Characteristics and Laboratory Values of Study Population

	n=44
Age (years, mean \pm SD)	60 \pm 13
Gender (n, %)	
Male	19 (43%)
Female	25 (57%)
PD duration time (months) (median, IQR)	25 (14,60)
Primary Disorder (n, %)	
Diabetes Mellitus	10 (23%)
Hypertension	8 (18%)
Polycystic Kidney Disease	6 (14%)
Glomerulonephritis	10 (23%)
Nephrolitiasis	2 (4%)
Other	1 (2%)
Unknown	7 (16%)
PD Modality (n,%)	
APD	26 (60%)
CARD	18 (40%)
Baseline PET results	
High	4 (8%)

High-average	17 (39%)
Low	6 (14%)
Low-average	17 (39%)
Baseline weekly peritoneal Kt/V(median, IQR)	1.95 (1.71, 2.25)
Baseline residual kidney function (ml/min/1,73m ² , median IQR)	46.9 (36.0, 60.2)
Last Visit PET results	
High	3 (7%)
High-average	20 (45%)
Low	4 (9%)
Low-average	17 (39%)
Last Visit weekly peritoneal Kt/V(median, IQR)	1.97 (1.74, 2.14)
Last visit residual kidney function (ml/min/1,73m ² , median IQR)	50.6 (42.0, 59.6)

SD; standard deviation, IQR; interquartile range, PD; peritoneal dialysis, APD; automated peritoneal dialysis, CAPD; continuous ambulatory peritoneal dialysis, PET; the peritoneal equilibration test

The comparison of the baseline and final visit BUN, serum potassium, and serum phosphorus levels biochemical parameters showed that the median serum statistically significantly decreased (p<0.01 for all) (Table 2).

Table 2: Laboratory, Nutritional, and Inflammatory Results of the Patients

	Baseline (n=44)	Last Visit (n=44)	P value
BUN (mg/dL, median, IQR)	67.1 (50.7, 83.0)	49.1 (41.0, 56.4)	<0.01
Creatinine (mg/dL, median, IQR)	5.7 (4.3, 8.3)	6.7 (4.7, 8.1)	0.87
Sodium (mmol/L, median, IQR)	139 (136, 140)	137 (135, 140)	0.06
Potassium (mmol/L, median, IQR)	4.7 (4.2, 5.3)	4.1 (3.7, 4.3)	<0.01
Calcium (mg/dL, median, IQR)	8.9 (8.3, 9.3)	8.8 (8.3, 9.3)	0.35
Phosphorus (mg/dL, median, IQR)	5.3 (4.6, 6.2)	4.6 (4.0, 5.2)	<0.01
Hemoglobine (g/dL, median, IQR)	11.0 (9.6, 11.9)	11.3 (10.7, 12.2)	0.06
Parathyroid hormone (pg/mL, median, IQR)	325 (174, 549)	361 (250, 681)	0.08
Ferritin (ng/mL, median, IQR)	192 (80, 403)	213 (111, 542)	0.28
Nutritional Parameters			
Serum albumin (g/dL, median, IQR)	3.9 (3.2, 4.1)	3.5 (3.3, 3.7)	0.05
BMI (kg/m ² , median, IQR)	25.6 (23.0, 28.2)	25.2 (22.9, 29.0)	0.81
GNRI (median, IQR)	86.7 (92.9, 104.9)	100.5 (92.7, 109.0)	0.03
PNI (median, IQR)	43.1 (41.0, 46.3)	46.1 (39.1, 50.5)	0.02
Inflammatory Parameters			
hs-CRP (mg/L, median, IQR)	8.5 (1.9, 30.1)	8.6 (2.4, 20.6)	0.47
White Blood Cell (10 ³ /uL, median, IQR)	7300 (6200, 9875)	7600 (6500, 9200)	0.74
MLR (median, IQR)	0.38(0.28, 0.058)	0.36 (0.29, 0.47)	0.03

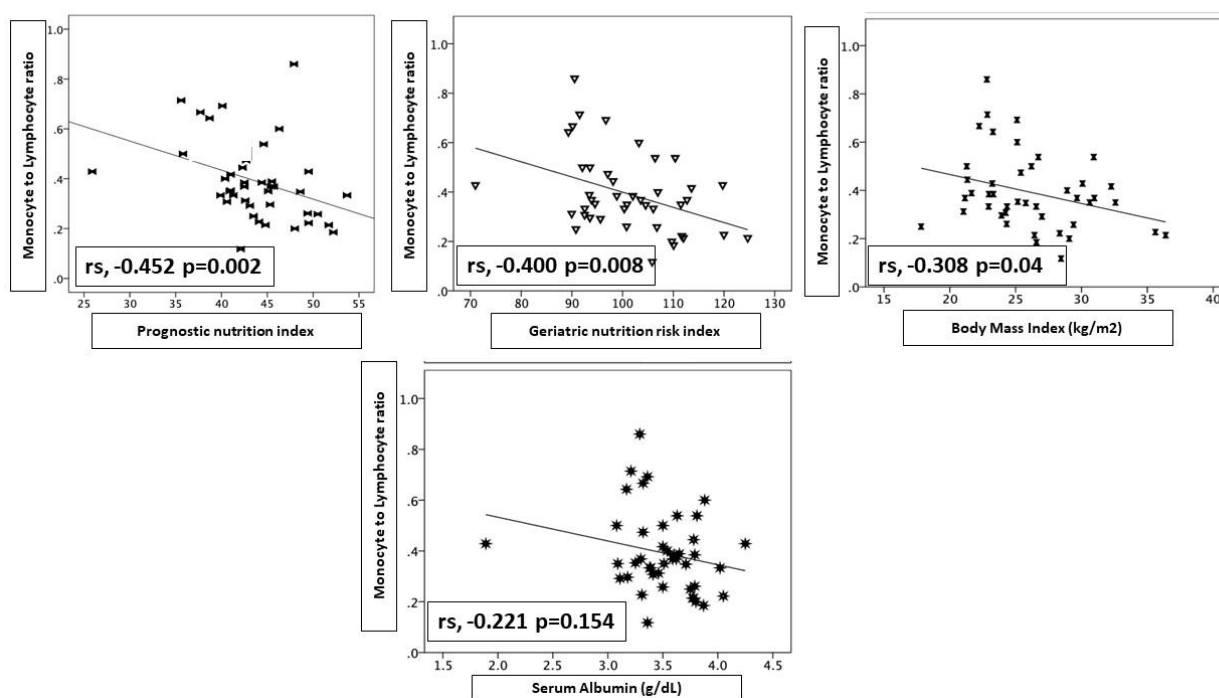
IQR; interquartile range, BUN; blood urea nitrogen, BMI; body mass index, GNRI; geriatric nutrition risk index, PNI; prognostic nutrition index, hs-CRP; high sensitive C-reactive protein, MLR; monocyte to lymphocyte ratio

Measurement of nutrition and inflammation

The summary of the nutritional indicators is presented in Table 2. During the median follow-up of 25 months, median GNRI and PNI values showed a statistically significant increase from a median baseline GNRI of 86.7 (IQR, 92.9, 104.9) to 100.5 (IQR, 92.7, 109.0) ($p=0.03$) and PNI values of baseline 43.1 (IQR, 41.0, 46.3) to 46.1 (IQR, 39.1, 50.5) ($p=0.02$). No significant changes were observed in median BMI and serum albumin levels.

Regarding the inflammatory parameters, there were no significant differences for hs-CRP and leukocyte levels

Figure 2: The scatter blott graphs of the correlation between the monocyte-to-lymphocyte ratio and nutritional parameters



There were statistically significant negative correlations between MLR and PNI ($rs -0.452$; $p=0.002$), GNRI ($rs -0.400$ $p=0.008$), and BMI ($rs -0.308$; $p=0.04$). No significant correlation was observed with serum albumin level ($rs 0.221$; $p=0.154$). There was a statistically significant negative correlation between hs-CRP and the serum albumin level ($rs -0,466$; $p=0,002$). Although negative correlations were observed between hs-CRP and GNRI,

in comparison between baseline and last follow-up visits, However, the MLR showed a statistically significant decrease from baseline median value of 0.38 (IQR, 0.28, 0.58) to 0.36 (IQR, 0.29, 0.47) $p=0.03$.

The Association Between MLR and Nutritional Indicators

Figure 2 shows the Spearman correlation analyses between the MLR and nutritional indicators.

PNI, and BMI, the associations did not reach statistical significance ($rs -0,144$; $p=0,35$ for GNRI, $rs -0,003$; $p=0,98$ for PNI, and $rs -0,106$; $p=0,49$ for BMI) In the linear regression analysis, MLR was all statistically significantly associated with GNRI, PNI, and BMI, except serum albumin levels. However, hs-CRP level was only associated with serum albumin levels. After adjusting the analysis for age and

gender the associations did not change. The summary of the results is depicted in Table 3.

Table 3: Univariate and Multivariate Linear Regression Analyses Between inflammation and nutritional indicators

	GNRI		PNI		Albumin		BMI	
Univariate Analysis								
	B coefficient	P	B coefficient	P	B coefficient	P	B coefficient	P
MLR	-26.047(-44.858, -7.236)	0.008	-11.794 (-21.107, 2.482)	0.01	-0.522 (-1.249, 0.204)	0.15	-7.902 (-15.600, -0.204)	0.04
hs-CRP	-0.130(-0.375, 0.115)	0.29	-0.057(-0.146, 0.033)	0.208	-0.424 (-0.015, -0.003)	0.005	-0.002 (-0.075, 0.071)	0,95
Multivariate Analysis*								
MLR	-24.008(-42.667, -5.350)	0.01	-11.146(-20.554, -1.737)	0.02	-0.391(-1.070,0.288)	0.25	-7.990(-15.863, -0.118)	0.04
hs-CRP	-0.134(-0,303, 0,036)	0.11	-0.043 (-0.128,0.043)	0.32	-0.009(-0.015, -0.002)	0.007	0.006(-0.006,0.007)	0.87

*Adjusted by age, gender, MLR, and hs-CRP

MLR; monocyte to lymphocyte ratio, hs-CRP; high-sensitive C-reactive protein, GNRI; geriatric nutrition risk index, PNI; prognostic nutrition index, BMI; body mass index

DISCUSSION

Protein-energy wasting and inflammation are interrelated in dialysis settings (17). To the best of our knowledge, this is the first report that evaluates the association between inflammation and nutrition by using practical parameters, MLR as an inflammatory marker, GNRI, and PNI as nutritional indicators in PD patients. The main finding of this study was that higher levels of MLR are associated with lower levels of GNRI, PNI, and BMI. The traditional inflammatory marker, hs-CRP is only significantly negatively associated with serum albumin levels. The association between MLR and nutritional indicators persisted even after adjustment of age, gender, and hs-CRP levels in regression analysis.

Protein-energy wasting is an important health consequence in the PD population (17). All end-stage renal disease (ESRD) guidelines including PD recommends regular evaluation of nutritional status with clinical and laboratory markers. However, the optimal measurement method is still under debate (12). Most of the scores that are used in nutrition require many laboratory and clinical information that should be obtained from the patients. It is always not possible to obtain detailed information. The follow-up of the patient will be optimal if the laboratory

markers are cheap, easily obtainable, and sensitive to specific clinical condition. Hence, the usefulness of markers such as GNRI and PNI besides serum albumin and BMI became an area of interest in many disorders including ESRD patients.

The prevalence of PEW in previous studies varied between 28-65%, particularly, in the pre-dialysis period (18). Since uremia and uremia-related factors such as decreased absorption of nutrients due to the oedematous gut, metabolic acidosis, oxidative stress, and inflammation are closely interrelated with the development of PEW, AND starting adequate dialysis might reverse this negative effect in this population (19). In our study, regarding the GNRI and PNI levels, patients became in a more favorable state without any significant change in BMI, during the follow-up of 25 months. This would be the false positive finding of the patient selection in our analyses since, we excluded all patients who had, any history of infections including peritonitis, malignancy, or documented cardiovascular disease that might also affect nutritional status. Although serum albumin levels showed a slight decrease in the last visit of the patients, it should be kept in mind that albumin by itself is highly sensitive to any

conditional changes such as age, subclinical inflammation, and liver disease that we could not be able to document at that time. One of the significant results of our study is the negative correlation between serum albumin and hs-CRP level which is a traditional finding. However, the null association between MLR and albumin levels along with hs-CRP and GNRI, PNI levels are conclusive about the utility of serum albumin levels by itself as a sufficient marker for evaluation of nutrition.

The prognostic nutrition index is a good marker by combining both serum albumin levels and lymphocyte count (20). In previous studies, PNI has a positive correlation with nutritional indicators such as hemoglobin and BMI levels in this population (21). The low levels of PNI reflect poor nutritional status. The cutoff level was reported between 40 to 50 in different disease conditions (20-22). Few studies have evaluated the optimal cutoff level of PNI reflecting PEW in the PD population and it is still not well validated (23). The median PNI value in our report is in the favorable range compared to the earlier reports (21,23,24,25). Formerly, GNRI was analyzed in PD patients, and serial measurements especially worsening levels have been found a risk factor for poor outcomes in these patients (86,25,26). Lower GNRI values are an indicator for PEW and seem like have no observation bias compared to the other assessment methods. It has been reported that the GNRI levels under 92 are representative of malnutrition (27). To take as a reference of this value, our study population is mostly in well nutritional classification. This is possibly related to the patients that we enrolled having no documented concomitant active major disorder that might aggravate to development of PEW.

The inflammatory response can be presented by the blood values of leukocytes, lymphocytes, monocytes, hs-CRP levels, and also serum albumin levels. MLR is an inexpensive, easily calculated marker (149) and has been studied in different disease states, including hemo and PD patients, and found an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality (15,28,29). All these previous studies including the dialysis population have focused on the prognosis of the patient rather than the relation with nutritional status. Although, in our study, both baseline and last visit measurements of MLR are relatively higher

compared to the previous publications (>0.21), we observed a significant decrease in MLR levels accompanied by no change in CRP in the last visit, which let us conclude the possible renal replacement therapy related improvement on inflammatory status.

Here we demonstrated that MLR is negatively correlated with nutritional indicators such as GNRI, PNI, and BMI levels. Also, both univariate and age, gender adjusted multivariate linear regression analysis showed a significant association between MLR and nutritional indicators. We could not find any PD studies investigating the relationship between MLR and nutritional indicators using GNRI and PNI in the literature. Our observation may reflect the plausible relationship in PD patients between nutrition and inflammation by using easy parameters, even in a subclinical state. To our knowledge, this is one of the most meaningful studies on PD patients to evaluate the relationship between MLR and nutritional indicators such as GNRI and PNI levels.

Some limitations of this study should be acknowledged. Owing to the retrospective design and relatively small sample size limit to conclude the cause-effect relationship between nutrition and inflammation. However, given the prevalence of PD as renal replacement therapy and the difficulties to find relatively homogenous patients in this population, we can still conclude that the sampling of this study might be reflective for all PD patients. Here, we also used the last visit parameters in both correlation and regression analysis rather than baseline parameters. Although both baseline and final visit assessments were similar in our patients, we preferred to use the same time point calculations in analyses, since the clinically non-diagnosed physical conditions at different time points might affect the inflammatory and nutritional status of this dynamic patient population.

In conclusion, this study demonstrated that the higher MLR values were associated with lower GNRI and PNI values in maintenance PD patients. Further large sample-sized studies are needed to confirm these results and to explore the potential cause of the lack of the association between hs-CRP levels and GNRI and PNI or whether MLR is more sensitive than hs-CRP. Nevertheless,

our findings have led us to suggest that MLR might be a useful marker, easily available in routine clinical practice for predicting the nutritional status of PD patients.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies

Declaration of Conflicting Interest

All authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
- Kamijo Y, Kanda E, Ishibashi Y, Yoshida M. Sarcopenia and Frailty in PD: Impact on Mortality, Malnutrition, and Inflammation. *Perit Dial Int.* 2018;38:447-454. doi: 10.3747/pdi.2017.00271
- Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2004;14:191-200.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, Kuhlmann MK, Stenvinkel P, TerWee P, Teta D, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84:1096-1107. doi: 10.1038/ki.2013.147
- Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:777-783. doi: 10.1093/ajcn/82.4.777
- Yildirim F, Uzun O, Nasuhbeyoglu G, Narlioglu A, Bildaci YD, Cavdar C, Deger SM. The association between geriatric nutritional risk index variability and mortality in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2023. doi: 10.1111/1744-9987.13984
- Ebinc FA, Okyay GU, Deger SM, Sahin H, Selen T, Dpgan CK, Atilgan KG, Cguz EG, Ayli MD. Comparison of geriatric nutritional risk index and creatinine index in short-term mortality prediction in maintenance hemodialysis patients. *Turk J Med Sci.* 2022;52:641-648. doi: 10.55730/1300-0144.5356
- Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Geriatric Nutritional Risk Index as a prognostic factor in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2013;33:405-410. doi: 10.3747/pdi.2012.00018
- Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011;98:268-274. doi: 10.1002/bjs.7305
- Mohri T, Mohri Y, Shigemori T, Takeuchi K, Itoh Y, Kato T. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2016;14:170. doi: 10.1186/s12957-016-0920-7
- Cai L, Yu J, Yu J, Peng Y, Ullah H, Yi C, Lin J, Yang X, Yu X. Prognostic value of inflammation-based prognostic scores on outcome in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *BMC Nephrol.* 2018;19:297. doi: 10.1186/s12882-018-1092-1
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391-398. doi: 10.1038/sj.ki.5002585
- Avram MM, Fein PA, Rafiq MA, Schloth T, Chattopadhyay J, Mittman N. Malnutrition and inflammation as predictors of mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney International.* 2006;70:S4-S7. doi: 10.1038/sj.ki.5001968
- Wen Y, Zhan X, Wang N, Peng F, Feng X, Wu X. Monocyte/Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Mortality in Peritoneal Dialysis Patients.

- Mediators Inflamm. 2020;2020:9852507. doi: 10.1155/2020/9852507
15. Yang Y, Xu Y, Lu P, Zhou H, Yang M, Xiang L. The prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in peritoneal dialysis patients. *Eur J Med Res.* 2023;28:152. doi: 10.1186/s40001-023-01073-y
 16. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85:1001-1005.
 17. Satirapoj B, Limwannata P, Kleebchaiyaphum C, Prapakorn J, Yatinan U, Chotsriluecha S, Supasynhdh O. Nutritional status among peritoneal dialysis patients after oral supplement with ONCE dialyze formula. *Int J Nephrol Renov.* 2017;10:145-151. doi: 10.2147/Ijnr.d.S138047
 18. Lawson JA, Lazarus R, Kelly JJ. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr.* 2001;11:16-22. doi: 10.1016/s1051-2276(01)85914-8
 19. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. New strategies for management of malnutrition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2000;20:271-275.
 20. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:1048-1057. doi: 10.1097/DCR.0000000000000458
 21. Shang S, Huang Y, Zhan X, Peng F, Wang X, Wen Y, Feng X, Zhou Q, Tang LW, Long H, et al. The relationship between the prognostic nutritional index and new-onset pneumonia in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2022;54:3017-3024. doi: 10.1007/s11255-022-03233-1
 22. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Kurumatani N, Nakajima Y. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2647-2654. doi: 10.1245/s10434-013-2926-5
 23. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Onodera's prognostic nutritional index as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1354-1358. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1354
 24. Yang Y, Xu YY, Zhang P, Zhou H, Yang M, Xiang L. Predictive Value of Objective Nutritional Indexes in Technique Failure in Peritoneal Dialysis Patients. *J Renal Nutr.* 2022;32:605-612. doi: 10.1053/j.jrn.2021.09.005
 25. Lee MJ, Kwon YE, Park KS, Park JT, Han SH, Kang SW, Kim HJ, Yoo TH. Changes in geriatric nutritional risk index and risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident peritoneal dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36:377-386. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.4.377
 26. Peng SM, Yu N, Ren JJ, Xu JY, Chen GC, Yang JR, Li ZN, Du HZ, Li DP, Zhang YS, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index as a Prognostic Factor in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nutr Cancer.* 2021;73:2832-2841. doi: 10.1080/01635581.2020.1865423
 27. Panichi V, Cupisti A, Rosati A, Di Giorgio A, Scatena A, Menconi O, Bozzoli L, Bottai A. Geriatric nutritional risk index is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients: data from the Riscavid cohort. *J Nephrol.* 2014;27:193-201. doi: 10.1007/s40620-013-0033-0
 28. Xiang J, Zhou L, Li X, Bao W, Chen T, Xi X, He Y, Wan X. Preoperative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, and Histological Grades in Patients with Ovarian Cancer. *Transl Oncol.* 2017;10:33-39. doi: 10.1016/j.tranon.2016.10.006
 29. Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Liu Z, Tan X, Ding X, Zou J. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodial Int.* 2018;22:82-92. doi: 10.1111/hdi.12549

Akredite tıbbi laboratuvarlar için bir kalite göstergesi: Hasta memnuniyet anketi hakkında retrospektif çalışma

A QUALITY INDICATOR FOR ACCREDITED MEDICAL LABORATORIES: A RETROSPECTIVE STUDY ON PATIENT SATISFACTION SURVEYS

Seher KABUL¹, Tuncay KÜME¹, Sezer UYSAL¹, Songül BAYRAM DELİBAŞ¹, Özgür APPAK¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hasta memnuniyeti, herhangi bir sağlık sisteminde hizmet kalitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir göstergedir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı kalite göstergesi olarak 2021 ve 2022 yıllarında hastaların laboratuvar hizmetlerinden memnuniyet düzeylerini ölçmek için uygulanan anket sonuçlarının değerlendirilmesi ve memnuniyetsizlik nedenlerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Veriler, her yıl Ocak ile Ekim ayı arasında "http://dehis.deu.edu.tr/kalite/merkez_lab_memnuniyet.php" internet adresi üzerinden uygulanan hasta memnuniyet anketi kullanılarak toplanmıştır. Ankete toplamda 1470 hasta katılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların çoğu erkek (%55), yaş ortalaması 47, yaklaşık 1/3'i hizmet almak için ilk kez merkez laboratuvarına başvuranlardan idi. Genel memnuniyet oranı %73 olarak saptandı; bu değer %70'in üzerindeki kalite hedefimizin gerçekleşmesini sağlamıştır. Telefonla verilen hizmetin erişilebilirliği, bekleme alanının yeterliliği, sonuç verme süresi gibi hizmet alanlarında ise hasta memnuniyet oranı düşük saptanmıştır.

Sonuç: Hasta Memnuniyeti Anketi sonuçları sorunları tespit ederek sağlık hizmeti kalitesinin iyileştirilmesine olanak sağlar. Bu çalışmada sonuçların hastalara ulaştırılması için geçen sürenin ve fiziki koşulların hasta memnuniyetinde önemli faktörler olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ISO15189, tıbbi laboratuvar, anket, hasta memnuniyeti, sağlık hizmeti kalitesi

ABSTRACT

Aim: Patient satisfaction is a widely used indicator to measure service quality in any healthcare system. In this study, it was aimed to evaluate the results of the questionnaire applied to measure the satisfaction levels of patients with laboratory services in 2021 and 2022 as a quality indicator of Dokuz Eylül University Application and Research Hospital Central Laboratory and to review the reasons for dissatisfaction.

Seher KABUL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir, Türkiye

E-posta: skabul93@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2077-4815>

Material and Methods: The data were collected using a patient satisfaction questionnaire administered between January and October each year via the internet address "http://dehis.deu.edu.tr/kalite/merkez_lab_memnuniyet.php". A total of 1470 patients participated in the survey.

Results: Most of the participants were male (55%), the average age was 47 years, and about 1/3 of them were first-time users of the central laboratory. The overall satisfaction rate was 73%, which was above our quality target of 70%. Patient satisfaction was low in service areas such as accessibility of telephone service, adequacy of waiting area, and long waiting time.

Conclusion: Patient Satisfaction Survey results enable the improvement of health service quality by identifying problems. In this study, it was observed that the time it takes to deliver the results to patients and physical conditions are important factors in patient satisfaction.

Keywords: SO15189, medical laboratory, survey, patient satisfaction, quality of health care

Tıbbi laboratuvar hizmeti, kaliteli sağlık sisteminin kritik bir bileşenidir ve hastalıkların teşhisi, tedaviye rehberlik edilmesi, hastalıkların önlenmesi ve kontrolü, sürveyans ve halk sağlığı açısından önemi olan hastalıkların belirlenmesi için gerekli verileri sağlar. Sağlık sistemi ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için entegre, işlevsel ve sürdürülebilir bir laboratuvar hizmeti gereklidir (1).

Sağlık hizmetlerinin kalitesini, verimliliğini, etkinliğini ve dolayısıyla performansını ortaya koymada kullanılan göstergelerden biri de hasta memnuniyetidir. Literatürde hasta memnuniyeti kavramı ile ilgili birçok terim bulunmaktadır. Örneğin, Hills ve Kitchen (2) tarafından hasta memnuniyeti '...sağlık hizmetlerinin özel ve genel yönleriyle ilgili olarak hastaların ihtiyaç ve beklentilerinin karşılanmasından kaynaklanan bir memnuniyet, başarı veya tatmin duygusu' olarak tanımlanmıştır.

Hasta memnuniyeti kavramı, sağlık hizmetlerinin kalitesinin ölçülmesinde ve değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Günümüzde sağlık kurumları hastaların beklenti ve ihtiyaçları ile sağlık hizmetlerinden memnuniyet sonuçlarına göre hareket etmektedirler. Sağlık hizmetlerinde hasta odaklı hizmet sunumu anlayışının ön plana çıkmasıyla birlikte hasta memnuniyetini değerlendirme çalışmaları da önem kazanmıştır (3).

Hastaların sağlık hizmetlerinden memnuniyetini değerlendirmek, sorunları tespit ederek sağlık hizmeti sunumunun kalitesinin iyileştirilmesine olanak sağlar (4). Hasta görüşlerinin sağlık hizmetinin işleyişine yansımaları, hizmet yönetimi ve sağlık çalışanları için uygun politikalar ve yönetim prosedürleri geliştirme, kaynak tahsisi ve eğitim ihtiyaçlarına öncelik verme gibi farklı alanlarındaki eksiklikleri düzeltir (5-6).

Tıbbi laboratuvarlar, hastaların bakımı için önemli bilgiler üreten sağlık kurumu ekibinin önemli bir parçasıdır. Laboratuvar kalite sisteminin tasarımında ve uygulanmasında özellikle tıbbi laboratuvarlarda hastaların ihtiyaçları dikkate alınmalıdır. Hastalar, laboratuvar tarafından sunulan sağlık hizmetlerinin kalitesi hakkında bilgi sağlayan kaynaklardan biridir ve görüşleri, memnuniyeti planlama ve değerlendirmede yol gösterici faktörlerdendir (1).

Hasta memnuniyetini etkileyen üç temel faktör bulunmaktadır. Bu faktörler hastaya, sağlık personeline, fiziksel ve çevresel özelliklere bağlıdır. Hastanın yaşı, eğitimi, mesleği, geliri ve cinsiyeti gibi sosyodemografik özellikleri hastaların sağlık hizmetlerindeki memnuniyet derecesinde rol oynamaktadır. Kişiden kişiye farklılık gösteren bu kriterler sağlık hizmetlerinden duyulan memnuniyet derecesi ile yakından ilgilidir (7-8).

Sağlık hizmetlerinde standardizasyon çalışmaları yapılırken hizmet kalitesini belirleyen unsurlar içinde, verilen hizmetin kalitesi kadar algılanan hizmet kalitesinin önemine de değinilmektedir. Hasta memnuniyeti araştırmalarında sağlık personelinin memnuniyet, sağlık personeli ile iletişimden memnuniyet, hasta mahremiyeti, personelin dürüstlüğü, nezaketi, yeterli bilgiyi sunması ve hastane genel temizliği gibi birçok boyutun ele alındığı görülmektedir (9).

Tıbbi laboratuvarlarda hasta memnuniyetinin izlenmesi, kalitenin iyileştirilmesi ve akreditasyonunun sürdürülmesi için gerekli olan önemli ve yararlı bir araçtır (10). Yapılan ilk kalite güvence çalışması, hasta memnuniyetinin önemini belirlemenin yanı sıra sağlık hizmetlerinde kalite güvencesi alanındaki araştırmaların temelini oluşturmuştur (11).

Dünya’da tıbbi laboratuvara akreditasyon veren üç önemli kurum bulunmaktadır: Uluslararası Standart Örgütü (ISO), Sağlık Kuruluşları Akreditasyon Ortak Komisyonu (JCAHO) ve Amerikan Patolojistler Birliği (CAP). Tıbbi laboratuvarlarda hastaların memnuniyetini izlemek, ISO 15189:2012 laboratuvar kalite standartlarının yönetsel gerekliliklerinden biridir. Her laboratuvarın hasta memnuniyeti odaklı yazılı bir politikası olmalı ve periyodik olarak hasta memnuniyeti ölçmeli ve değerlendirmelidir (12). Hasta memnuniyeti anketi sadece akademik değerlendirme amacıyla yapılmamalı, daha iyi hasta hizmeti için periyodik olarak hedeflenmelidir. Çalışmaların altı aylık aralıklarla tekrarlanması, kaliteli sağlık hizmeti sunmayı ve sürdürmeyi amaçlayan yararlı bir yönetsel karardır (10).

Tüm tıbbi kararların %70’den fazlasının laboratuvar sonuçlarına dayandığı düşünüldüğünde, laboratuvar hizmetlerinin değerlendirilmesinde hasta memnuniyetine daha fazla önem verilmesi gerekir (13).

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvar kalite göstergesi olarak ve aynı zamanda 2021 ile 2022 yıllarında belirlenen bir kalite hedefi olarak hastaların laboratuvar hizmetlerinden memnuniyet düzeylerini ölçmek için anket uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Tasarımı: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ISO15189 akreditasyon gereklilikleri kapsamında kalite göstergesi olarak hasta memnuniyet izlemi yıllık uygulanmaktadır. Memnuniyet anketi, Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’ndeki laboratuvar hizmetlerinin temel yönlerini kapsayacak şekilde tasarlanmıştır.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul’unun onayı (2023/04-15 nolu etik kurul kararı) ve Hastane yönetiminin idari izniyle "Hasta Memnuniyeti Ölçme Anketi" kullanılarak kurumsal temelli kesitsel bir araştırma yapılmıştır.

Veri Toplama: Veriler, hastalara 01.01.2021-01.10.2021 ve 01.01.2022-01.10.2022 tarihleri arasında "http://dehis.deu.edu.tr/kalite/merkez_lab_memnuniyet.php" internet adresi üzerinden uygulanan bir anket kullanılarak toplanmıştır. Ankete toplamda 1470 hasta katılmıştır. Ankette sosyodemografik veriler, sonuçların alınma süresi, laboratuvar personelinin davranışı, merkez laboratuvarının temizliği ve düzeni, bekleme süresi ve diğer değişkenler yer almaktadır.

Anket İçeriği: Bağımlı değişken hastaların klinik laboratuvar hizmetlerinden memnuniyet düzeyi; bağımsız değişkenler ise hasta memnuniyetini etkileyen faktörler (bekleme süresi, laboratuvar personelinin davranışı, temizlik, çalışma düzeni, test sonuçlarının güvenilirliği, zamanında test sonuçlarının sağlanması ve diğer değişkenler) idi.

Anket soruları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Anket soruları

<ol style="list-style-type: none"> 1. Cinsiyetiniz? 2. Yaşınız? 3. Merkez Laboratuvarına kaçınıcı gelişiniz? 4. Merkez Laboratuvarındaki işlemlerinizi sırasında personelimizin davranışlarından memnun musunuz 5. Merkez Laboratuvarı Poliklinik Kan Alma Biriminin temizliğinden memnun musunuz? 6. Merkez Laboratuvarına size sağlanan yönlendirme ve bilgilendirmeden (Sorulan soruya cevap alabilme, örnek alma ile ilgili bilgilendirme, sonuçların alınması ile ilgili bilgilendirme vb.) memnun musunuz? 7. Genel olarak Merkez Laboratuvarı işleyişinden (çalışma düzeninden) memnun musunuz? 8. Merkez Laboratuvarının bekleme salonu ve çevre düzeninden memnun musunuz? 9. Merkez Laboratuvarı iletişim numaralarını telefonla aradığınızda verilen hizmetten (Bu soruya lütfen iletişim numaralarını aradıysanız cevap veriniz) memnun musunuz? 10. Merkez Laboratuvarı web sayfasından (lütfen web sayfasını kullandıysanız cevap veriniz http://www.hastane.deu.edu.tr/index.php/tibbi-birimlerimiz/merkez-laboratuvari.html) memnun musunuz? 11. Numaranızı aldıktan sonra sekreterlik kayıt işlemlerine kadar geçen süre sizce uzun mu? 12. Sekreterlik kayıt işlemleri tamamlandıktan sonra kanınız alınuncaya kadar geçen süre sizce uzun mu? 13. Sonuç alma süresi (örnek verme ve sonuç alma arasında geçen süre) sizce uzun mu? 14. Merkez Laboratuvarından aldığım sonuçlara yüzde yüz güvenebilirim. 15. Merkez Laboratuvarını arkadaş/yakınlarıma rahatlıkla tavsiye edebilirim 16. Merkez Laboratuvarının uluslararası geçerliliği olan kalite akreditasyon belgesi olduğunu biliyor musunuz? 17. Lütfen Laboratuvar hizmetlerimizden beklentilerinizi dikkate alarak aşağıda yer alan hizmet unsurlarından sizin için "en önemli" olanı seçiniz.) 18. Laboratuvar hizmetleri ile ilgili olarak belirtmek istediğiniz görüş, dilek ve istekleriniz....(Size geri dönüş yapılmasını istiyorsanız iletişim bilgilerinizi(tel,e-mail) lütfen yazınız.)

Memnuniyet düzeyi, hiç memnun değilim (1 puan) ile çok memnunum (5 puan) arasında 5'li Likert ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Merkez laboratuvar hakkındaki sorular hiç doğru değil (1 puan) ile çok doğru (5 puan) arasında; verilen hizmetlerin süreleri hakkındaki sorular ise çok uzun (1 puan) ile hiç uzun değil (5 puan) arasında puanlandırıldı. Bu kapalı ifadeler ek olarak katılımcılara beklentilerine göre hangi laboratuvar hizmeti unsurunun daha önemli olduğunu belirlemek için bir sıralama sorusu sorulmuştur.

Verileri değerlendirmek için yanıtların yüzde dağılımları kullanılmıştır. Her katılımcı için genel memnuniyet puanı, tüm memnuniyet maddelerinin ortalaması olarak hesaplanmıştır. İstatistiklerde ortalama 3 puan ve 3'ün altı hasta memnuniyetsizliği; 4 puan ve 4'ün üzeri hasta memnuniyeti olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analizler: Veriler Microsoft Excel 16.69 kullanılarak analiz edildi. Verileri açıklamak için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı.

BULGULAR

Katılımcıların Özellikleri:

Anket katılımcılarının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Anket katılımcılarının özellikleri

	2021		2022	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Cinsiyet				
Kadın	430	44	227	45
Erkek	538	56	275	55
Yaş				
Ortalama	43		52	
Merkez Laboratuvarına Geliş Sayısı	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İlk kez	306	32	150	30
1-3	211	22	102	20
4-6	90	9	71	14
7 ve üstü	140	14	78	16
Belli aralıklarla sürekli	221	23	101	20
TOPLAM	968		502	

2021 yılında 968 hasta ve 2022 yılında da 502 hasta memnuniyet anketini doldurarak katılım göstermiştir.

Ankete katılanların %55'i erkek iken %45'i kadındır. Ankete katılanların yaş ortalaması 47 (en küçük 7 yaş, en büyük 97 yaş) idi. Katılımcıların yaklaşık 1/3'i hizmet almak için ilk kez merkez laboratuvarına başvurdu.

Laboratuvar Hizmetinden Memnuniyet Düzeyleri

Likert ölçeğinde laboratuvar hizmetlerinin farklı alanları için ortalama memnuniyet yüzdesi %61 ile %80 arasında değişmektedir (Tablo3).

Hasta Memnuniyeti 194

	1		2		3		4		5		1+2+3		4+5	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
4-Merkez Laboratuvarındaki işlemleriniz sırasında personelimizin davranışlarından memnun musunuz?	4	6	4	1	14	16	51	53	26	24	22	23	78	77
5-Merkez Laboratuvarı Poliklinik Kan Alma Biriminin temizliğinden memnun musunuz?	3	3	5	3	15	14	56	59	21	21	23	20	77	80
6-Merkez laboratuvarında size sağlanan yönlendirme ve bilgilendirmeden (Sorulan soruya cevap alabilme, örnek alma ile ilgili bilgilendirme, sonuçların alınması ile ilgili bilgilendirme vb.) memnun musunuz?	4	4	5	3	15	15	53	57	22	21	25	22	75	78
7-Genel olarak Merkez Laboratuvarı işleyişinden (çalışma düzeninden) memnun musunuz?	4	5	6	3	15	18	54	54	21	20	25	26	75	74
8-Merkez Laboratuvarının bekleme salonu ve çevre düzeninden memnun musunuz?	5	4	7	7	20	19	50	53	18	17	32	30	68	70
9-Merkez Laboratuvarı iletişim numaralarını telefonla aradığımızda verilen hizmetten (Bu soruya lütfen iletişim numaralarını aradıysanız cevap veriniz) memnun musunuz?	8	6	9	7	18	20	50	50	15	17	35	33	65	67
10-Merkez Laboratuvarı web sayfasından (Bu soruya lütfen web sayfasını kullandıysanız cevap veriniz http://www.hastane.deu.edu.tr/pageMerkezLab.aspx) memnun musunuz?	5	6	4	3	18	20	55	51	19	20	27	29	73	61
1:Hiç memnun değilim 2: Memnun değilim 3: Kısmen memnunum 4: Memnunum 5: Çok memnunum														
* Anketten hasta memnuniyeti için kullanılacak sorulara bu tabloda yer verilmiştir. Anketteki soru numaralarına bağlı kalınmıştır.														

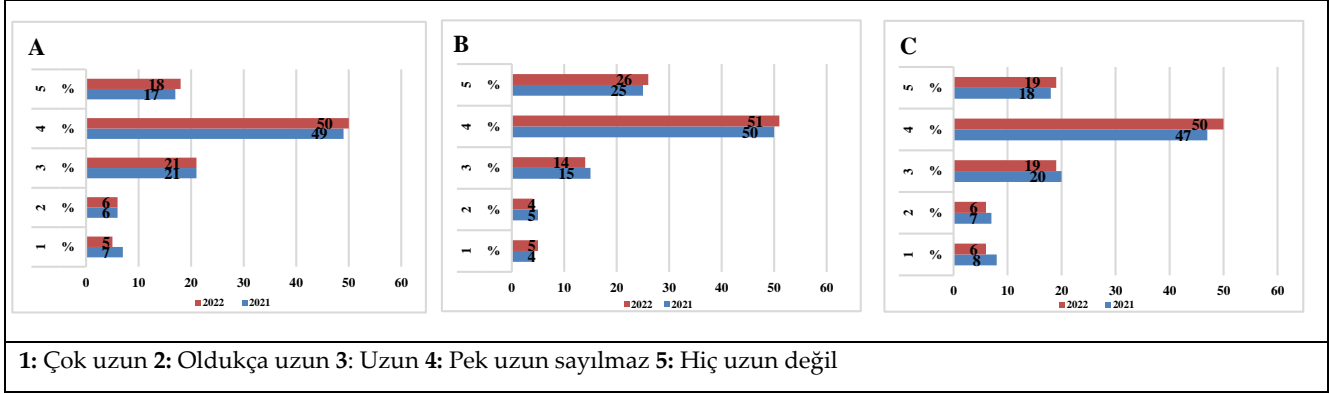
En düşük memnuniyet yüzdesi 2021 yılında %65 ile merkez laboratuvarı iletişim numaralarının telefonla arandığı zaman verilen hizmete, 2022 yılında %61 ile merkez laboratuvarının web sayfasının kullanımına verilmiştir. Tablo 3 de gösterildiği gibi, 2021 yılında personel davranışları (%78), kan alma biriminin temizliği (%77), merkez laboratuvarı tarafından sağlanan yönlendirme ve bilgilendirme (%75) ve laboratuvarın çalışma düzeni (%75) için yüksek memnuniyet oranları elde edildi.

Benzer şekilde 2022 yılında aynı hizmet alanlarında hasta memnuniyet oranları artarak daha kaliteli hizmet sunulmuştur: Kan alma biriminin temizliği (%80), laboratuvar tarafından sağlanan yönlendirme ve bilgilendirme (%78) ve kan alma birimindeki personel davranışları (%77) için yüksek memnuniyet oranları elde edildi.

İşlem Sürelerinden Memnuniyet Düzeyi:

Hastaların işlem sürelerinden memnuniyet düzeyleri Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1: Katılımcıların İşlem Sürelerinden Memnuniyet Düzeyi



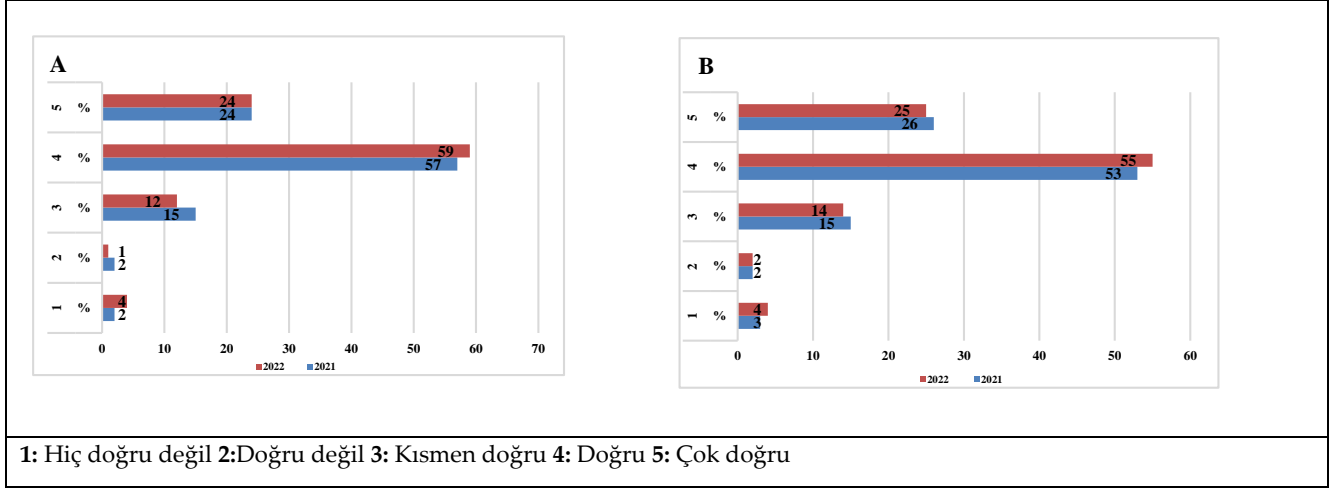
Hem 2021 hem 2022 yıllarında numaraları aldıktan sonra sekreterlik kayıt işlemlerine kadar geçen süre hastalar tarafından sırasıyla %66 ve %68 oranında düşük memnuniyet oranı ile sonuçlandı (Şekil 1A). Ayrıca sonuç alma süresi (örnek verme ve sonuç alma arasında geçen süre) 2021 yılında %65 iken 2022 yılında %69 hasta memnuniyet oranı ile yükseltilmiştir (Şekil 1C).

Sekreterlik kayıt işlemlerinin tamamlanıp tüplerini aldıktan sonra kanlarının alınuncaya kadar olan süre 2021 yılında hastaların %76'sı, 2022 yılında %77'si tarafından uzun olmadığını ifade edilmiştir (Şekil 1B).

Merkez Laboratuvar Hakkındaki Memnuniyet Düzeyi:

Hastaların merkez laboratuvar hakkındaki memnuniyet düzeyleri Şekil 2'de özetlenmiştir.

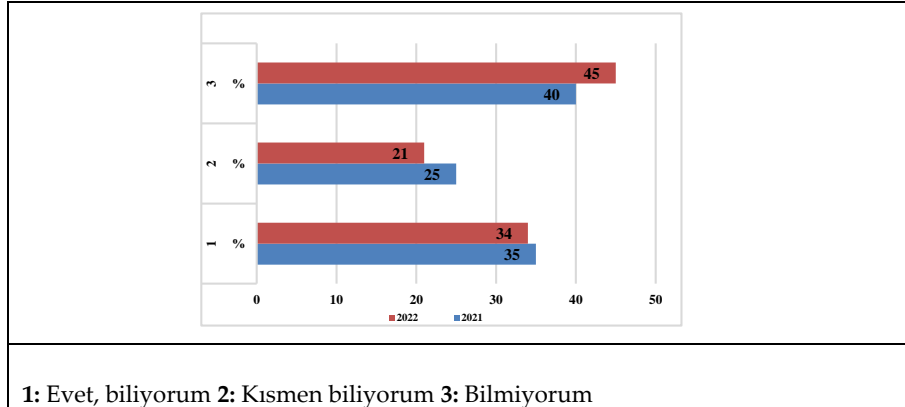
Şekil 2: Katılımcıların Merkez Laboratuvar Hakkındaki Memnuniyet Düzeyi



Hastalar 2021 ve 2022 yıllarında yüksek oranda (%81 ve %83) merkez laboratuvarından aldıkları sonuçlara %100 güvenebilirlik yanıtı verdiler (Şekil 2A). Ayrıca 2021 yılında hastaların yaklaşık %79'u ve 2022 yılında %80'i merkez laboratuvarını yakınlarına/arkadaşlarına rahatlıkla tavsiye ederim şeklinde ifade etti (Şekil 2B).

Ayrıca merkez laboratuvarımız uluslararası geçerli "ISO 15189 Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonu" belgesine

Şekil 3: Katılımcıların Akreditasyon Belgesi Hakkında Bilgi Düzeyi

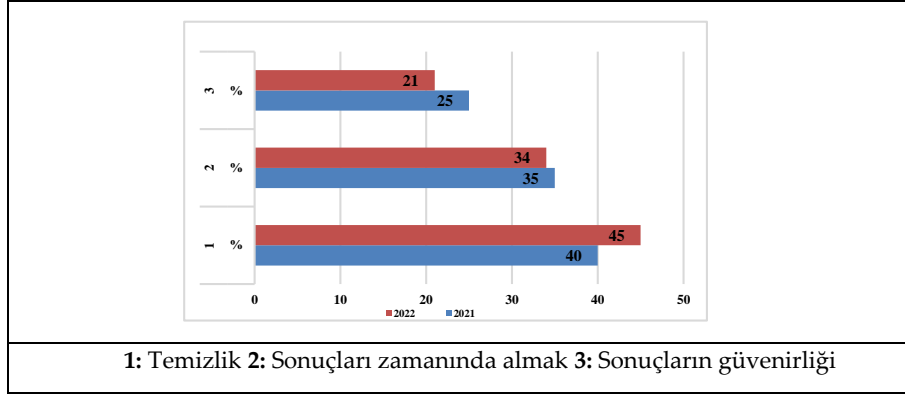


Hastalarımıza laboratuvar hizmetlerinden beklentilerini (sonuçları zamanında alabilmek, sonuçların güvenilirliği, temizlik, çevre düzeni, personelin davranışı, bekleme süresi, merkez laboratuvarın çalışma düzeni) öncelik sırasına göre sıralamalarını istedik. Hastalar 2021 yılında %40 temizlik, %35 sonuçları zamanında alabilmek

sahiptir. Hastalarımıza uluslararası geçerliliğe sahip olan bu akreditasyon belgesine sahip olduğumuzu biliyor musunuz sorusunu sorduğumuz zaman 2021 yılında %35 hasta "evet, biliyorum" yanıtı verirken 2022 yılında ankete katılan hastaların yaklaşık %34'ü "evet, biliyorum", %45'i "hayır bilmiyorum" yanıtını verdi (Şekil 3).

ve %25 oranında sonuçların güvenilirliği cevabını verdi. Ankete katılan hastalarımız öncelik sıralaması 2022 yılında da 2021 yılı ile benzerdi. Sonuç olarak ilk üçte hastalarımızın %45 'i temizlik yanıtını verirken bunu sırasıyla %34 sonuçları zamanında alabilmek %21 ile sonuçların güvenilirliği izlemiştir (Şekil 4).

Şekil 4: Katılımcıların Laboratuvar Hizmetinde Öncelik Sıralaması



Anket katılımcılarının genel memnuniyet düzeyi Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Katılımcıların genel memnuniyet düzeyleri

	2021					2022				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Toplam Katılımcı Sayısı	968					502				
Genel Değerlendirme	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Yapılan değerlendirme sayısı	559	607	1949	6040	2424	288	224	1016	3211	1261
% Oran	5	5	17	52	21	5	4	17	53	21
SONUÇ	27		73			26		74		

Merkez laboratuvarımızın 2021 ve 2022 Yılı Kalite Hedefi, hasta memnuniyet oranının %70 ve üzerinde sürdürülmesini sağlamak idi. Buna göre 2021 yılında %73 ve 2022 yılında da %74 oran ile bu hasta memnuniyeti hedefimizi başarıyla tamamladık.

TARTIŞMA

Hasta memnuniyeti, laboratuvar hizmetlerinin hastaların bakış açısıyla değerlendirilmesine yardımcı olur. Böylece problemler alanların belirlenmesi kolaylaşır ve bu problemlerin çözümü için fikirler üreten geri bildirimlerin

alınması imkânı sağlar. Bu nedenle, rutin olarak uyguladığımız anketler, hasta memnuniyet düzeyini değerlendirmemizi ve hastanemizdeki laboratuvar hizmetleriyle ilişkili bazı faktörleri incelememizi sağlamaktadır. Uyguladığımız anket, laboratuvar ve hastalar için önemli olduğu düşünülen laboratuvar hizmetlerinin farklı bölümlerini ve ayrıntılarını kapsayan sorulardan oluşmaktadır. ISO 15189(14) ve ISO 17025 (15) gibi uluslararası kalite standartları, tercihen sistematik bir şekilde hasta geri bildirimlerinin ve düzeltici eylemlerin analizini ve kullanımını gerektirir.

Bu doğrultuda klinik laboratuvarlarda hasta memnuniyet anketleri yapılmaktadır, ancak literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması zordur, çünkü her laboratuvarın kendine özgü özellikleri vardır ve anket yapılan hasta popülasyonu farklıdır. Dolayısıyla ankette yöneltilen soru ifadeleri ve yanıtları da diğer çalışmalarla uymamaktadır. Hatta birçok hasta memnuniyet anketi kendi eksiklerini belirlemeye yöneliktir. Çalışmalar arasındaki doğrudan karşılaştırmalar için tamamen aynı soruların kullanılması gerekmektedir (16).

DEU Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı ISO 15189:2012 standardına göre 2012 yılından beri uluslararası düzeyde akredite bir laboratuvardır. Akreditasyon gereği olarak her yılın sonunda birim sorumlularından oluşan kalite geliştirme kurulu tarafından yönetimin gözden geçirilmesi toplantısı yapılmaktadır. Toplantıda bir önceki yılın hasta memnuniyet anketi sonuçları değerlendirilir. Düşük memnuniyet oranı saptanan problemler için düzeltici faaliyetler planlanır. Bu bağlamda 2021 ve 2022 yılları sonunda gerçekleştirilen toplantı sonrası düşük memnuniyet oranına sahip hizmet alanlarına yönelik çalışma grupları oluşturuldu. Anket sonucunda, hasta geri bildirimlerinden orta ve düşük puan alan ve iyileştirilmesi gereken 8,9,11 ve 13. sorular (bekleme alanlarının ve çevre düzeninin iyi olmaması, merkez laboratuvara telefon ile ulaşamaması, sekreterlik sıra numaralarını aldıktan sonra kayıt işlemleri yapılıncaya kadar geçen süre, örnek verilmesi ile sonuç alma arasında geçen sürenin uzun olması) ile ilgili kök neden analizi yapıldı.

Bekleme alanlarının ve çevre düzeninin iyi olmaması, merkez laboratuvarına telefon ile ulaşamaması, sekreterlik sıra numaralarını aldıktan sonra kayıt işlemleri yapılıncaya kadar geçen süre, örnek verilmesi ile sonuç alma arasında geçen sürenin uzun olması gibi laboratuvar hizmetleri 2021 yılında hastalar tarafından düşük memnuniyet oranıyla değerlendirildi. Bir sonraki yıl bekleme salonlarının iyileştirilmesi gibi düzeltici faaliyetler sonucunda hasta memnuniyet hedefimize ulaştık. Ancak diğer alanlarda hasta memnuniyet düzeylerinde olumlu ilerlemeler olmasına rağmen anket sonuçları 2022 yılı kalite hedeflerinin

tamamına ulaşma konusunda yetersiz kaldığımızı göstermektedir.

Merkez laboratuvarının bekleme salonu ve çevre düzeninden memnun olmayanların oranı 2021 yılında %32 iken 2022 yılında %30'a gerilemiştir. Hastanemizde merkez kan alma, özel kan alma ve çocuk hastanesinde bulunan çocuk kan alma olmak üzere 3 ayrı yerimiz bulunmaktadır. Çocuk hastanesi binası 2021 yılında yapıldı ve çocuk kan alma birimi açılmıştır. Ayrıca diğer kan alma birimlerinin de düzeni (yeterli sayıda bekleme koltuğu...) hastalar için iyileştirilmiştir. Böylece 2022 yılında bu hizmet alanında kalite hedefimize ulaşabildik.

Merkez laboratuvarı iletişim numaralarını telefonla aradıklarında verilen hizmetten memnun olmayanların oranı 2021 yılında %35 iken 2022 yılında da %33 ile hastaların bu hizmetten memnuniyetsizliği devam etmektedir. Bunun sebebi olarak 3 farklı kan alma yerinin olması ve hastalar kan alma merkezine direkt telefonla ulaşamayıp ancak santral üzerinden bağlanmaları nedeniyle oluşan karışıklıklar olduğu düşünülmüştür.

Sıra numaralarını aldıktan sonra sekreterlik kayıt işlemlerine kadar geçen süre her iki yılda da hastalar tarafından düşük memnuniyet oranı ile değerlendirildi. Hastaların işlemlerini bir an önce yapıp hastaneden ayrılma istekleri, pandemi sonrasında artan hasta sayısı, 3 ayrı kan alma birimindeki sekreter sayısının yetersiz olmasının işlemlerde aksamalara yol açmış olabileceği düşünülmektedir.

Geri dönüş süresi (TAT), bir testin isteminden sonucun raporlanmasına kadar geçen süredir. Laboratuvar hizmetinin en göze çarpan işaretlerinden biridir ve genellikle laboratuvar performansının önemli bir kalite göstergesi olarak kullanılır. Hem 2021 yılında (%35) hem 2022 yılında (%31) hastalar bu sürenin uzun olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç çıkma sürelerinin uzun olması hastaların memnuniyetsizliği ile ilişkilidir. Bu nedenle laboratuvarlar, her test için sonuç verme süresini belirlemelidirler. Bizim laboratuvarımızda bu konuyla ilgili web sitemizde test sonuç alma süreleri ile ilgili rehberimiz bulunmaktadır. Rehberdeki her testin sonuç verme süresi bilimsel yayınlar ve standartlara göre belirlenmiştir. Hastalar sonuçlarının çıkmasını beklerken endişeli ve gergin olabilirler, hızlı bir şekilde sonuç almak isterler. Bu onlar açısından mantıklı bir durum olabilir

ancak iş akış sürecimizi bilmedikleri için bu süre onlarda memnuniyetsizliğe neden olabilir. Bu yüzden hastalarımıza kan alma işlemi esnasında bu rehber hakkında bilgilendirilme yapılarak ve laboratuvar içerisinde de bu süreyi karşılayıp karşılamadığımızı periyodik olarak değerlendirerek memnuniyetsizlik oranını azaltmaya çalışmaktayız.

Ayrıca 2021 yılında %40 oranında hasta Merkez Laboratuvarının uluslararası geçerliliği olan kalite akreditasyon belgesi olduğunu bilmiyorken 2022 yılında yaklaşık %45 oranında hastanın bu konuda bilgisi olmadığı görülmüştür. Kan alma merkezlerimizden sadece birinde akreditasyon belgesini gösteren panomuz bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili düzeltici faaliyet olarak 2022 yılında sıramatik ekranına akreditasyon ile ilgili bilgilendirme yazısı eklendi. Ayrıca hastalar web ekranından sonuçlara ulaşırken anket yap veya geç şeklindeki ekranda akreditasyon bilgisinin yer aldığı ve herkesin bunu görebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi ankete hastaların sosyodemografik özellikleri ile ilgili daha ayrıntılı sorular (eğitim durumu, memnuniyet oranlarının yaşa ve cinsiyete göre sınıflandırılması vb.) eklenebilir. İkinci olarak hastanemizde üç ayrı kan alma merkezi olduğu için hangi çalışma alanında problem olduğunu daha iyi belirleyebilmek için hizmet aldıkları birim sorulabilir.

Bunun yanında çalışmamızda iki yılın verileri kullanılmıştır. Böylece daha yüksek örneklem sayısına ulaşılabilmektedir. Ayrıca anket soruları hastalara web sayfası üzerinden online olarak sorulduğu için nispeten daha güvenilir ve tarafsız sonuçlara ulaşılmıştır.

SONUÇ

Hastanemizde hastaların laboratuvar hizmetlerinden genel memnuniyet düzeyi yüksekti, bazı hizmet alanlarında ise hasta memnuniyet oranı düşük saptandı. Akreditasyon ve kalite standartları gereği tüm sorumlu kuruluşlar, belirlenen sorunlar üzerinde hastaların deneyimlerine yönelik iyileştirme çalışmaları yapmalıdır. Biz de kalite hedeflerimiz doğrultusunda düzeltici faaliyetler gerçekleştirebilmek için spesifik problemleri yıllık uyguladığımız anketler aracılığıyla belirliyoruz ve sürekli hedeflerimizi revize ederek daha başarılı hasta deneyimini hedefliyoruz.

Teşekkür: ISO 15189 akreditasyon başvuru ve kabul sürecinde Merkez Laboratuvarı Başkanı olan Prof. Dr. Canan ÇOKER, Kalite Yönetim Temsilcisi Prof. Dr. Pınar TUNCEL ve kalite birimine katkı ve destekleri için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Hailu HA, Desale A, Yalew A, Asrat H, Kebede S, Dejene D, et al. Patients' satisfaction with clinical laboratory services in public hospitals in Ethiopia. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):13.
2. Hills R, Kitchen S. Development of a model of patient satisfaction with physiotherapy. Physiother Theory Pract. 2007;23(5):255-271.
3. Huang JA, Lai CS, Tsai WC, Weng RH, Hu WH, Yang DY. Determining factors of patient satisfaction for frequent users of emergency services in a medical center. J Chin Med Assoc. 2004;67(8):403-410.
4. Dupree E, Anderson R, Nash IS. Improving Quality in Healthcare: Start With the Patient. Mt Sinai J Med.2011;78(6):813-819.
5. Andaleeb SS. Service quality perceptions and patient satisfaction: a study of hospitals in a developing country. Soc Sci Med. 2001;52(9):1359-1370.
6. Mpinga EK, Chastonay P. Satisfaction of patients: A right to health indicator? Health Policy. 2011;100(2-3):144-150.
7. Draper M, Cohen P, Buchan H. Seeking consumer views: what use are results of hospital patient satisfaction surveys? Int J Qual Health Care. 2001;13(6):463-468.
8. Andaleeb SS, Siddiqui N, Khandakar S. Patient satisfaction with health services in Bangladesh. Health Policy Plan. 2007;22(4):263-273.
9. Ayaz H, Soykan A. Toplam Kalite Yönetimi ve Sağlık Sektörü. Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi. 2002;3(1):19-26.
10. Dawar R. Patient satisfaction of phlebotomy services in a tertiary care hospital. Int J Curr Res Aca Rev. 2015;3(6):35-8.

11. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Volume 1 the Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Health Administration. 1980.
12. Belay M, Abrar S, Bekele D, Daka D, Derbe M, Birhaneselassie M. HIV/AIDS Patients' Satisfaction on ART Laboratory Service in Selected Governmental Hospitals, Sidamma Zone, Southern Ethiopia. *Science Journal of Public Health*. 2013;1(2):85.
13. Abera RG, Abota BA, Llegese MH, Nnegesso AE. Patient satisfaction with clinical laboratory services at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1181–1188.
14. ISO 15189:2022(en), Medical laboratories – Requirements for quality and competence.
15. ISO/IEC 17025:2017(en), General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
16. Bourque, L. B., & Fielder, E. P. How to conduct self-administered and mail surveys. London Sage. 1995.

Evaluation of the Frequency of Kidney Injury in the PACU: A Prospective Observational Study

AMELİYAT SONRASI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE (PACU) BÖBREK HASARI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL BİR ÇALIŞMA

 Farid HAJİLİ¹,  Volkan HANCI¹,  Şule ÖZBİLGİN¹,  Erol GÖKEL¹,  Pınar AYYAT²,  Dilek ÖMÜR¹

¹Dokuz Eylül University, Department of Anesthesiology and Intensive Care, İzmir, Türkiye.

²Demokrasi University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

In the study, the frequency of postoperative acute kidney injury (AKI), factors associated with AKI, and the effect of AKI on outcomes in surgical cases treated in the Postoperative intensive care unit (PACU) in the postoperative period were investigated.

Material and Method: The study is a prospective and observational study. Surgical cases treated in the PACU in the postoperative period were included in our study. Demographic characteristics of the patients, characteristics of the operation and anesthesia, Charlson Comorbidity Index (CCI) values, American Society of Anesthesiologist (ASA) risk classes, preoperative biochemistry results and preoperative hemogram results were recorded. Patients' AKI was assessed using the Risk, Injury, Failure, Loss of Function, and End-Stage Renal Disease (RIFLE) and Acute Kidney Injury Network criteria (AKIN).

Results: 583 postoperative cases were examined. The frequency of AKI in PACU was 17.7%. Age, preoperative CCI, BUN, GFR values, preoperative peptic ulcer history, preoperative calcium, total bilirubin levels and the urgency of operation were the preoperative reasons for AKI. Intraoperative use of blood and colloid also affected postoperative AKI. There was a relationship between AKI and the amount of crystalloid and FFP used in PACU. In patients with AKI, the frequency of inotropic use in PACU, the frequency of the use of IMV and the duration, cardiac complication, arrhythmia, respiratory system complications, sepsis and mortality rate were higher compared to patients without AKI ($p < 0.05$).

Conclusion: In the postoperative period, the frequency of AKI was found to be 17.7% in patients treated in PACU. It was determined that there was a relationship between age, CCI, BUN, GFR, calcium, bilirubin values and the urgency of the operation and postoperative AKI. The development of AKI in the postoperative period is associated with increased morbidity and mortality.

Keywords: Acute Kidney Injury, Postoperative, PACU, Critical Care

Farid HAJİLİ

Dokuz Eylül University, Department of Anesthesiology and Intensive Care, İzmir, Türkiye.

E-posta: farid.hacili@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7737-8007>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada postoperatif yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen cerrahi olgularda postoperatif dönemde, postoperatif akut böbrek hasarı (ABH) sıklığı, ABH ile ilişkili faktörler ve ABH'nin sonuçlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamıza postoperatif dönemde PACU'da tedavi edilen cerrahi vakalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat ve anestezi özellikleri, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) değerleri, Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) risk sınıfları, ameliyat öncesi biyokimya sonuçları ve ameliyat öncesi hemogram sonuçları kaydedildi. Hastaların AKI'si Risk, Yaralanma, Başarısızlık, Fonksiyon Kaybı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı (RIFLE) ve Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) kriterleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda postoperatif erken dönemde böbrek hasarlanması sıklığı %17,7 olarak belirlendi. Yaş, preoperatif CCI, BUN, GFR, kalsiyum, total bilirubin değerleri, preoperatif peptik ulkus öyküsü, operasyonun aciliyeti, intraoperatif kan ve kolloid kullanım sıklığı, PACU'da kristaloid ve TDP miktarı, PACU'da kolloid kullanımı sıklığı ile postoperatif akut böbrek hasarı arasında ilişki bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Postoperatif böbrek hasarı gelişen olgularda PACU'da inotrop kullanım sıklığı, invaziv mekanik ventilatör kullanım sıklığı ve süresi, PACU yatış süresinin arttığı, kardiyak komplikasyon, aritmi, atrial fibrilasyon, solunum sistemi komplikasyonları, sepsis, nörolojik komplikasyonlar, postoperatif deliryum ve mortalite sıklığının yükseldiği belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Postoperatif yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgularda erken dönemde böbrek hasarlanması sıklığı %17,7 olarak belirlenmiştir. Yaş, CCI, BUN, GFR, kalsiyum, bilirubin değerleri ve ameliyatın aciliyeti ile postoperatif AKI arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Postoperatif dönemde AKI gelişimi artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek yetersizliği, Postoperatif, PACU, Yoğun Bakım

Acute kidney injury (AKI) is defined as the sudden loss of kidney functions in varying degrees, the excretion of nitrogenous wastes such as urea from the body and the deterioration of fluid/electrolyte balance. A decrease in glomerular filtration rate (GFR) and an increase in serum creatinine and blood urea nitrogen are also observed in AKI. For the grading of acute kidney injury, classifications such as "Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage (RIFLE)" and "Acute Kidney Injury Network (AKIN)" were created. Currently, these classifications are still used to determine the degree of kidney damage in patients (1-2).

It is very important to determine the perioperative risk factors for the early diagnosis and treatment of kidney damage that may occur in patients who will undergo surgery. Especially during major surgical procedures, AKI is one of the important risk factors for mortality and morbidity. Therefore, the effect of renal functions on surgical outcomes in the perioperative period is an important area of research. In patients who will undergo major surgery, pre-existing renal failure may occur with the effect of many factors (fluid treatments, anesthesia, etc.) in the perioperative period. Such factors may increase the risk of renal dysfunction and postoperative complications in postoperative patients (2-3).

In this prospective observational study, we aimed to evaluate the frequency of early postoperative kidney damage determined by RIFLE and AKIN criteria, the factors affecting the frequency of postoperative kidney damage, and the effects of postoperative kidney damage on outcomes, morbidity and mortality in surgical cases treated in postoperative intensive care unit (PACU).

MATERIALS AND METHOD

Our study was designed as a prospective, observational study. Ethics committee approval was obtained from the Non-Invasive Ethics Committee of Dokuz Eylül University (Ethics Committee Decision dated 08.02.2021 and numbered 2021/04-25). Data collection was started after the approval of the ethics committee.

Inclusion Criteria: The study was carried out between 01.03.2021 and 28.02.2022. Patients over the age of 18 who were treated in the postoperative intensive care unit (PACU) of Dokuz Eylül University Hospital Central Operating Room were included in the study. Written informed consent to participate in the study was obtained from all patients or their relatives.

Exclusion Criteria: Patients with a history of acute and chronic kidney disease before the operation, patients receiving or previously received renal replacement therapy, patients under the age of 18, patients whose records could not be reached, patients who did not give consent to participate in the study, patients who did not undergo surgery, and patients have positive COVID-19 tests, not included in the study.

Data Collection: The patients included in the study; Demographic characteristics, comorbidities, Charlson Comorbidity Index (CCI), American Society of Anesthesiology (ASA) risk class, preoperative biochemistry and hemogram results, anesthesia method, surgical characteristics were determined and recorded. Fresh frozen plasma (FFP), erythrocyte suspension (ES) and fluids (crystalloid/colloid) given intraoperatively were determined and recorded using intraoperative anesthesia follow-up registration forms.

Hemoglobin levels, serum creatinine level, urine output amount, renal replacement therapy requirement were determined and recorded on the postoperative 1st day. Patient data were obtained by examining preoperative

and perioperative anesthesia patient data record forms, postoperative intensive care patient data record forms and hospital data record automation systems.

Scoring: With these collected data, patients were classified as risk (R), injury (I) and failure (F) using RIFLE criteria (2–4). Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification (5-6) were also evaluated.

Early postoperative complications: We recorded early postoperative complications that occurred during the patients' stay in the PACU unit. Rigid objectives were set to define every individual complication in an attempt to avoid any observer bias. Complications were categorised as including in-hospital mortality, wound infections (inflammation/purulent drainage, positive swab culture), pneumonia (shadowing on chest X-ray, purulent sputum ± positive sputum culture), pulmonary complications (pneumonia, pneumothorax, pulmonary embolism, hypoxia, atelectasis), sepsis (positive culture with a change of 2 points in SOFA score), myocardial infarction (MI), preoperative non-existent atrial fibrillation (AF), cardiac arrhythmia (any arrhythmia non-existent preoperatively), urinary system complications (urinary retention, oliguria, acute renal failure), postoperative bleeding, postoperative delirium (7). Postoperative length of stay in the intensive care unit and status of discharge were recorded as discharge or mortality.

Statistical Analysis: In the analysis of the study, SPSS 24.0 was used. Variables with continuous values were expressed as mean ± standard deviation, and variables with frequency were expressed as frequency (n) and percentage (%). The normal test assumptions of continuous variables were analysed by Kolmogorov Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Continuous data were analysed using t-test, one-way ANOVA test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, depending on the number of groups and normality test results. For group comparisons of frequency variables, Pearson's chi-square and Fisher's exact chi-square tests were used. The correlation analyses were performed using Pearson's correlation analysis test. Statistically significant p value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 1152 patients treated in the PACU unit of Dokuz Eylül University Hospital were included in the

study. 569 patients were excluded from the study because 67 patients had preoperative chronic renal failure, 32 patients had preoperative acute renal failure, 302 patients refused to participate in the study, 142 patients had missing data and 26 patients were under 18 years of age. Consequently, the data of 583 patients have been analysed.

Of the patients, 295 (50.6%) were male and 288 (49.4%) were female. Mean age was 65.14±17.00 years and mean weight was 73.89±10.79 kg. 171 (29.3%) of the cases were smokers and most common co-morbidity was HT (58.3%). The average CCI value was 4.11±2.17.

The cases were mostly in the risk group of ASA II (50.9%) and ASA III (45.8%). 381 (65.4%) cases were operated under elective conditions, 202 (34.6%) were operated under emergent conditions. General anesthesia was applied to 568 (97.4%) of them and regional anesthesia was applied to 15(2.6%). The anesthesia periods of the cases were average 215.92±142.33 minutes.

The urine volume of the patients at the arrival of PACU was 764.57±616.52 mL, postop 6th hour urine

volume was 557.85±334.70 mL, postop 12th hour urine volume was 1091.09±510.64 mL, postop 24th hour urine volume was 1856.19±753.38 mL. The average BUN value of the patients was 20.32±19.26 mg/dL, Cr value was 0.84±0.40 mg/dL, and GFR value was 85.10±25.42. The average length of stay in PACU was 25.17±21.48 hours. 4 (0.7%) of the cases were dead. The average hospital stay of the patients was 13.80±11.73 days.

According to RIFLE and AKIN criteria, various levels of renal damage were detected in 103 (17.7%) patients. According to RIFLE classification, 64 (11.0%) cases were "R", 29 (5.0%) were "I", 10 (1.7%) were "F" however, when evaluated according to AKIN classification, 66 (11.3%) were in Phase I, 27 (4.6%) were in Phase II, and 10(1.7%) were in Phase III.

The incidence of kidney injury was analysed according to the departments. In subgroup analysis, the incidence of kidney injury was found to be statistically significantly different between departments ($p<0.05$, chi-square test) (Table 1)

Table 1. Frequency of kidney damage according to surgical departments of the cases (n, %)

Acute Kidney Injury	None	Presence
General Surgery (n=241)	188(78.0%)	53(22.0%)
Orthopedics (n=153)	122(79.6%)	31(20.4%)
Interventional Radiology (n=3)	2(66.7%)	1(33.3%)
Plastic Reconstructive Surgery (n=20)	17(85.0%)	3(15.0%)
Ear, Nose and Throat Surgery (n=26)	23(88.5%)	3(11.5%)
Neurosurgery (n=88)	78(88.6%)	10(11.4%)
Urology (n=29)	28(96.6%)	1(3.4%)
Thoracic Surgery (n=1)	0 (0%)	1(100%)
Ophthalmic Surgery (n=6)	6(100%)	0 (0%)
Obstetrics and Gynecology (n=16)	16(100%)	0 (0%)

According to subgroup analysis, statistically significant difference was found in the incidence of kidney injury according to the types of surgery ($p<0.05$, chi-square test) (Table 2).

Table 2. Frequency of kidney damage according to the type of surgery (n, %)

Acute Kidney Injury	None	Presence
Femur Fracture Surgery	69(72.6%)	26(27.4%)
Major Abdominal Surgery	123(75.0%)	41(25.0%)
Hepatobiliary Surgery	32(82.1%)	7(17.9%)
Intracranial Surgery	51(82.3%)	11(17.7%)
Major Head and Neck Surgery	20(83.3%)	4(16.7%)
Other Orthopedic Surgeries	27(87.1%)	4(12.9%)
Hernia Repair Surgery	7(87.5%)	1(12.5%)
Plastic Reconstructive Surgery	16(88.9%)	2(11.1%)
Gastrointestinal System Surgery	21(91.3%)	2(8.7%)
Amputation	16(94%)	1(5.4%)
Urological Surgery	27(96.4%)	1(3.6%)
Spinal Surgery	35(100.0%)	0(0%)
Gynecological Obstetric Surgery	13(100.0%)	0(0%)
Ophthalmic Surgery	6(100.0%)	0(0%)
Other Surgery	17(85%)	3(15.0%)

The association between comorbidities (DM, HT, CHF, CAD, asthma, COPD, OSAS, CKD, CVO, hypothyroidism, hyperthyroidism, malignancy) preoperatively was not statistically significant with AKI determined by RIFLE and AKIN scoring in the postoperative period ($p>0.05$, chi-square test). However, the frequency of renal injury determined by RIFLE was

statistically higher in patients with a history of peptic ulcer ($p=0.001$, chi-square test). In the risk factor analysis of patients with postoperative kidney injury, there was a correlation between BUN, calcium, bilirubin values and calculated CCI and GFR. There were positive correlations between age, BUN, bilirubin and CCI values and negative correlations between GFR and calcium values (Table 3).

Table 3. CCI, age, and preoperative BUN, GFR, Ca, total bilirubin values (mean \pm SD) of patients with and without postoperative kidney damage

Acute Kidney Injury	CCI	Age	BUN	GFR	Ca	Bilirubin
None (n=480)	4.01 \pm 2.18	64.04 \pm 17.04	19.16 \pm 9.39	85.88 \pm 24.10	8.82 \pm 0.92	0.92 \pm 0.94
Presence (n=103)	4.55 \pm 2.10	70.31 \pm 15.91	21.42 \pm 12.45	80.31 \pm 24.28	8.37 \pm 1.04	1.81 \pm 2.68
p*	0,021	<0,001	0,038	0,034	<0,001	<0,001
p**	0,023	0,001	0,038	0,034	<0,001	<0,001
Coorelation Coefficient (r)	0.095	0.141	0,086	-0,088	-0,186	0,236

*: Student t test

**.: Pearson correlation analysis

The urgency of the operation, intraoperative ES and colloid administration affected the postoperative kidney

damage. However, crystalloid given in the intraoperative period, colloid, FFP, the amount of ES, the amount of urine

output and the duration of anesthesia did not affect the postoperative insufficiency. The amount of crystalloid and FFP given in the postoperative period, the use of inotropes,

the use of invasive mechanical ventilators (IMV), affected renal failure ($p<0.05$) (Table 4,5).

Table 4. Examination of factors associated with postoperative kidney injury

Peroperative Parameters		Patients without acute kidney injury (n=480)	Patients with acute kidney injury (n=103)	p
The urgency of the operation	Urgent (n=202)	150(74.3%)	52(25.7%)	< 0.001*
	Elective (n=381)	330(86.6%)	51(13.4%)	
Intraoperative use of ES	No(n=487)	411(84.4%)	76(15.6%)	0.003*
	Yes(n=96)	69(71.9%)	27(28.1%)	
Intraoperative use of colloid	No(n=295)	253 (85.8%)	42 (14.2%)	0.028*
	Yes(n=288)	227 (78.8%)	61 (21.2%)	
Postoperative parameters		Patients without acute kidney injury (Mean±SD)	Patients with acute kidney injury (Mean±SD)	p
Amount of crystalloid used in PACU		2462.30±1314.17	3278.44±1544.36	<0.001**
Amount of colloid used in PACU		700.00±447.21	1312.50±1179.24	0.315**
Amount of ES used in PACU		322.36±128.76	333.33±123.09	0.796**
Amount of FFP used in PACU		345.83±121.46	500.00±0.00	0.001**
Amount of PLT used in PACU		250±0.00	250.00±0.00	1**
Amount of inotrope used in PACU		13.25±15.46	31.12±40.08	<0.001**
Urine output in PACU for 6 hours		597.62±332.38	372.52±279.76	<0.001**
Urine output in PACU for 12 hours		1180.33±481.25	740.67±472.41	<0.001**
Urine output in PACU for 24 hours		2015.54±655.20	1380.73±829.06	<0.001**
Serum BUN level in PACU		18.31±17.90	29.30±22.44	<0.001**
Serum Cr level in PACU		0.74±0.25	1.26±0.61	<0.001**
Serum GFR level in PACU		90.85±21.61	59.64±25.48	<0.001**

*: Chi square test , **: Student t test

The occurrence of postoperative AKI had a weaker positive correlation with the duration of IMV and PACU stay in the postoperative period ($p<0.05$) (Table 5).

Table 5. The relation between postoperative renal failure and intraoperative frequency and duration of NIMV and IMV use, length of stay in PACU and hospital (mean±s

	Patients without acute kidney injury (n=480)	Patients with acute kidney injury (n=103)	p	Coorelation Coefficient (r)
Frequency of inotropic use (n, %)	12 (2.5%)	17 (16.5%)	<0.001*	---
Inotrope usage time (hours)	20.33±17.62	22.35±16.53	0.499**	---
Amount of inotropic use (mg)	13.25±15.46	31.12±40.08	0.073**	---
Frequency of NIMV use (n, %)	31 (6.5%)	8 (7.8%)	0.630*	---
NIMV usage time (hours)	7.29±5.83	8.62±9.54	0.959**	---
Frequency of IMV use (n, %)	417 (86.9%)	97 (94.2%)	0.037*	---
IMV usage time (hours)	12.40±14.92	23.49±28.08	<0.001**	0.233***
Length of stay in PACU (hours)	23.09±18.92	34.87±28.92	<0.001**	0.209***
Length of stay in hospital (days)	13.75±11.90	14.07±10.97	0.797**	---

*: Chi square test , **: Student t test , ***: $p<0,001$; Pearson correlation analysis

When the postoperative complications that occurred during postoperative hospital follow-up were analysed, there was a statistically significant association between the presence of AKI, cardiac complications,

arrhythmia, respiratory system complications and sepsis and the frequency of mortality ($p < 0.05$) (Table 6).

Table 6. The relationship between the presence of postoperative kidney injury and postoperative complications

Postoperative Complications	Patients without acute kidney injury (n=480)	Patients with acute kidney injury (n=103)	All patients (n=583)	p
Mortality	18 (3.8%)	21 (20.4%)	39 (6.7%)	<0.001*
Cardiac complications	22 (4.6%)	19 (18.4%)	41 (7%)	<0.001*
Myocardial infarction	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0.823**
Arrhythmia	6 (1.3%)	9 (8.7%)	15 (2.6%)	<0.001*
Atrial Fibrillation	4(0.8%)	3(2.9%)	7 (1.2%)	0.109**
Respiratory System Complications	35 (7.3%)	24 (23.3%)	59 (10.1%)	<0.001*
Sepsis	0(0%)	3(2.9%)	3 (0.5%)	0.005**
Postoperative bleeding	4(0.8%)	0(0%)	4 (0.7%)	0.458**
Neurological complication	4(0.8%)	3(2.9%)	7(1.2%)	0.109**
Postoperative delirium	3(0.6%)	2(1.9%)	5(0.9%)	0.215**

*: Chi square test

**.: Fisher's exact test

DISCUSSION

The purpose of the present study involving 583 postoperative patients without previous renal injury was to evaluate the effects of AKI on outcomes, the frequency of early postoperative AKI and the factors affecting it. We found that the frequency of early AKI in PACU was 17.7%. Age, preoperative CCI, BUN, GFR values, preoperative peptic ulcer (PU) history, preoperative calcium, total bilirubin levels and the urgency of operation were the preoperative reasons for AKI. Intraoperative use of blood and colloid (regardless of amount) also affected postoperative AKI. There was a relationship between AKI and the amount of crystalloid and FFP used in PACU. In patients with AKI, the frequency of inotropic use in PACU, the frequency of the use of IMV and the duration, cardiac complication, arrhythmia, respiratory system complications, sepsis and mortality rate were higher compared to patients without AKI.

In general, studies have reported the risk of developing postoperative AKI at different rates in different operations. In a study in which 258 patients were evaluated after major abdominal surgery, 12.0% of the cases developed kidney damage, however, the cases did not

reach higher than Stage 1 in the AKIN scoring system (8). In another study, which examined 703 major abdominal surgery patients retrospectively, it was reported that postoperative AKI was detected in 17.4% of the cases. When the distribution of these cases according to AKIN scoring was examined, the researchers found that 67.2% of the cases were identified as stage 1; 21.3% as stage 2 and 11.5% as stage 3 (9). In another study, in which 47 patients had primary ovarian cancer and peritoneal metastases and who were given SRC-HIPEC, the incidence of postoperative AKI was 40.4% (10). In a study including 239 cases who underwent prospective emergency laparotomy in the UK, it was reported that 39.7% of the cases had AKI (11). In our study, the incidence of AKI in the first 24 hours postoperatively was 25% in our patients who underwent major abdominal surgery and who were followed up in our PACU unit after surgery. Previous studies included all surgical patients in the postoperative period. However, our study included high-risk patients who were followed up in PACU. For this reason, we thought that the rate of kidney damage in our study was higher than in previous studies.

In a retrospective study of 365 patients who underwent intracranial aneurysm clipping surgery, the incidence of postoperative AKI was 18.63% and according

to the stages of AKIN, 92.65% of the cases were reported as stage 1; 5.88% as stage 2, and 1.47% as stage 3 (12). Similar to this study, the incidence of AKI was 17.7% in our study in patients followed up in the PACU unit after intracranial interventions.

In a study including 2692 patients who underwent hepatectomy, postoperative AKI incidence was found to be 16% (13). Likewise, in a study retrospective analysis of 457 patients who underwent hepatectomy, the incidence of postoperative AKI was found to be 15% (14). Another study including 446 patients who underwent partial hepatectomy found a 17.9% incidence of postoperative AKI (15). Postoperative renal injury was found in 7.6% of cases in another study in which 131 patients were prospectively evaluated after hepatobiliary surgery (16). Patients who underwent hepatectomy were evaluated in 146 patients and the incidence of postoperative AKI was found to be 21% (17). Furthermore, another study in which risk factors for postoperative AKI were analysed, 3616 patients including hepatectomy and pancreatectomy operations were evaluated and the postoperative AKI incidence was found to be 6.6% (18). Similar to these studies, in our study, postoperative kidney injury incidence was found to be 17.9% in our patients who were followed up in our postoperative PACU unit after hepatobiliary surgery.

The incidence of postoperative AKI was found to be 0.9% in a retrospective study including 4722 cases who underwent bariatric surgery (19). A study including 536 cases who underwent radical gastrectomy showed that the incidence of postoperative AKI was 6.9% (20). The incidence of AKI was found to be 14.4% in a retrospective study including 4718 subjects who underwent partial or total gastrectomy (21). Postoperative AKI incidence was found to be 35.3% in a study including 595 individuals who underwent oesophagectomy for oesophageal cancer (22). Retrospectively, in another study including 898 patients, postoperative renal injury incidence after gastrectomy was reported to be 11.9% (23). In our study, however, postoperative AKI incidence was found to be 8.7% in postoperative patients who were followed up and treated in the PACU unit after upper gastrointestinal system surgeries.

In a study including 486 patients who underwent thyroidectomy, postoperative AKI was found to be 4.9% (24). Postoperative AKI was evaluated with AKIN criteria in a study including 450 geriatric patients who underwent femur fracture surgery and AKI developed in 21.1% of the patients (25). The rate of postoperative AKI was found to be 28.4% in another retrospective study involving femur fracture patients over 65 years of age (26). The incidence of AKI was reported to be 19.2% in another study in which 500 patients operated for femur surgery were retrospectively evaluated (27). Another study in which 165 patients were prospectively evaluated in terms of the incidence of AKI and risk factors after femoral fracture surgery reported that 15.3% of the patients developed postoperative AKI and 1.8% of the patients needed renal replacement therapy (28). The incidence of AKI in the first 5 days postoperatively was found to be 11.9% in normal weight patients, 10.1% in underweight patients, 12.5% in the overweight group and 17.9% in obese patients in another study involving 13529 patients between 2005-2011 and investigating the incidence and risk factors of AKI after femoral fracture surgery (29). Patients aged ≥ 80 years who underwent surgery for femur fracture between 2015 and 2020 were evaluated in another retrospective study, and the incidence of AKI in the postsurgical term was found to be 9.8% (30). The development rate of AKI in the postoperative period was found to be 4.4% in another study conducted on 550 patients operated on for femur fracture (31). The incidence of postoperative AKI was 27.4% in patients who underwent femur fracture surgery in our study. The incidence of postoperative AKI in amputation cases was found to be 5.4% and the incidence of postoperative AKI after other orthopaedic surgeries was found to be 12.9% in our study.

The frequency of AKI varies according to many factors, such as the ethnic characteristics of the patients, the different postoperative follow-up periods, the country where the study was conducted, the year the study was conducted, and it is dispersed over a wide range in the literature analysis. These studies generally include all surgical patients in the postoperative period for the specific types of surgery such as orthopedic, intracranial etc. We considered that the reason for the difference between the previous studies and the rate of AKI in the present study

was that higher-risk patients were included in the study and therefore followed up in the PACU.

A prospective study evaluating 258 patients after major abdominal surgery found that age and body mass index (BMI) were found to be risk factors for AKI. Hospitalisation in the critical care unit for more than 48 hours was found to be an independent risk factor in this study (8). In another retrospective study including 703 major abdominal surgery cases, hypertension was identified among the risk factors (9). In another study including 47 patients who underwent primary ovarian cancer operation, risk factors were found to be age, initial creatinine, initial GFR, preoperative albumin, number of preoperative carboplatin cycles, time interval between preoperative chemotherapy and operation and blood transfusion volume (10). In a study of 239 patients who underwent emergency laparotomy, age, serum lactate level, number of white blood cells, pre-operative systolic blood pressure and tachycardia were the risk factors (11). High-density lipoprotein (HDL), prothrombin time (PT), estimated glomerular filtration rate (eGFR), aneurysm larger than 10 mm and aneurysm rupture prior to surgery were found to be associated with AKI in a retrospective study of 365 patients who underwent intracranial aneurysm clipping surgery (12). In a study evaluating 2692 patients who underwent hepatectomy, age, female gender, BMI, diabetes, hypertension, haematocrit, duration of surgery, planned open procedure and pringle manoeuvre were factors increasing the risk of AKI (13). Another study in which 457 patients who underwent hepatectomy were analysed, advanced age, increased MELD score, major hepatectomy and extended operation duration were determined as risk factors (14). In a prospective study of 131 patients after hepatobiliary surgery, advanced age and elevated MELD-Na score were found to be important independent risk factors for the occurrence of AKI postoperatively (16). In another study in which 146 patients were prospectively evaluated after hepatobiliary surgery, increased intraoperative blood loss, age and pre-existing chronic kidney damage were independent risk factors (17). In a retrospective study evaluating 4722 patients, dehydration and infectious complications after bariatric surgery were determined as risk factors (19). Postoperative AKI risk was independently associated with age, BMI,

hypertension, hyperlipidaemia, hyperlipidaemia and preoperative cystatin C in a study involving 536 patients undergoing radical gastrectomy (20). It was reported in a retrospective study including 4718 patients who underwent partial or total gastrectomy that male gender, hypertension, COPD, hypoalbuminemia, diuretic, vasopressor, contrast agent use and transfusion of ES were risk factors (21). In a study including 595 patients who underwent oesophagectomy, risk factors for AKI were reported as BMI, preoperative albumin level and angiotensin converting enzyme use (22). No relation was found between preoperative thyroid function and postoperative AKI in a study performed on 486 patients who underwent thyroidectomy. The risk factors associated with AKI in the same study were male gender, use of beta-blockers preoperatively, low albumin levels preoperatively and colloid use (24). In another study including hip fracture cases, older age, cardiac disease and postoperative transfusion were found to be related with AKI as a result of multivariate analysis (26). One study in which 500 patients who underwent surgery for hip fracture were evaluated found a higher risk of AKI in patients with chronic kidney disease and two or more concomitant comorbidities. The study reported that there was no association found between the type of operation and the occurrence of AKI (27). Another study including 13529 patients with hip fracture underlined that the postoperative risk of AKI increased in patients with obesity compared to patients with normal weight (29). According to another study conducted in 550 patients operated on for hip fracture, an estimated blood deficit of more than 766.5 ml and postoperative albumin levels less than 2.8 g/dl were emphasised as risk factors (31). We found a relationship between age, preoperative CCI, BUN, GFR values, preoperative history of PU, preoperative calcium, bilirubin levels, urgency of the operation, intraoperative use of blood and colloid, amount of crystalloid and FFP used in PACU and postoperative AKI.

In another study analysing risk factors for postoperative AKI, data of 3616 cases who had undergone a major abdominal surgery between 2016 and 2018 were analysed. It was reported that AKI incidence was 5.0% versus 7.8% in the TIVA versus inhalation groups, respectively. It has been highlighted that the risk of AKI

was significantly increased in the inhalation group (18). Nevertheless, no relation was found between the type of anaesthesia and the incidence of postoperative AKI in our study.

One study evaluating the relationship between calcium levels and AKI (32) found that a "U" shaped association was found to be present between calcium levels and AKI and both hypocalcaemia and hypercalcaemia were related with an elevated risk of AKI. In some other studies, it was found that high bilirubin levels were associated with AKI and high bilirubin levels were found to be another important risk parameter for the occurrence of AKI (33,34).

In our study, preoperative history of PU was found to be among the factors associated with AKI. In previous studies, similar to the findings of our study, AKI was emphasised in patients with a history of PU and especially in patients using long-term omeprazole (35,36).

Morbidity and mortality are reported to be increased in cases who develop postoperative AKI (9,14,15,25,27,28), hospital stay is prolonged (15,21,25,27,28), incidence of postoperative complications is increased (16), critical care unit hospitalisation rate, in-hospital mortality rate (21) and treatment costs are high (28). We found a statistically significant relationship between postoperative AKI and the frequency of cardiac complications, arrhythmia, respiratory system complications, sepsis and mortality rate. Consistent with previous reports, postoperative complication, morbidity and mortality rates increased significantly with the development of AKI.

As a result, we found that the incidence of early postoperative AKI was 17.7% in patients without previous renal injury who were managed in the intensive care unit in the immediate postoperative period. Age, preoperative CCI, BUN, GFR values, preoperative PU history, preoperative calcium, total bilirubin levels and urgency of the operation were correlated with postoperative AKI. Intraoperative blood and colloid use also affected postoperative AKI. There was a correlation between AKI and the amount of crystalloid and FFP used in PACU. The frequency of inotropic use in PACU, frequency and duration of IMV use, cardiac complications, arrhythmias, AF, respiratory system complications, sepsis and mortality

rate were higher in patients with AKI than in patients without AKI.

REFERENCES

1. Chu CK, Mazo AE, Sarmiento JM, Staley CA, Adsay NV, Umpierrez GE, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Perioperative Outcomes after Resection for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2010 Apr 1;210(4):463–73.
2. Squires M, Mehta V, Fisher S, ... NL-J of the A, 2014 U. Effect of preoperative renal insufficiency on postoperative outcomes after pancreatic resection: a single institution experience of 1,061 consecutive patients. Elsevier [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 2];218(1):92–101. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1072751513010892>
3. Iwasaki Y, Sawada T, Kijima H, Kosuge T, Katoh M, Rokkaku K, et al. Estimated glomerular filtration rate is superior to measured creatinine clearance for predicting postoperative renal dysfunction in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Pancreas* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Aug 2];39(1):20–5. Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2010/01000/Estimated_Glomerular_Filtration_Rate_Is_Superior.5.aspx
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* [Internet]. 2004 May 24 [cited 2022 Aug 2];8(4):1–9. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2872>
5. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, et al. Non-specialist management of acute renal failure. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2022 Aug 2];94(10):533–40. Available from:

- <https://academic.oup.com/qjmed/article/94/10/533/1558984>
6. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, Nahas AM El. The Outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005 Dec 1;46(6):1038–48.
 7. Ozbilgin Ş, Hanci V, Ömür D, Özbilgin M, Tosun M, Yurtlu S, et al. Morbidity and mortality predictivity of nutritional assessment tools in the postoperative care unit. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 2];95(40). Available from: /pmc/articles/PMC5059069/
 8. Romagnoli S, Zagli G, Tuccinardi G, Tofani L, Chelazzi C, Villa G, et al. Postoperative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *J Crit Care*. 2016 Oct 1;35:120–5.
 9. Mikkelsen TB, Schack A, Oreskov JO, Gögenur I, Burcharth J, Ekeloef S. Acute kidney injury following major emergency abdominal surgery – a retrospective cohort study based on medical records data. *BMC Nephrol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Aug 2];23(1):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12882-022-02708-8>
 10. Sin EIL, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MCC. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Int J Hyperth* [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2022 Aug 2];33(6):690–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02656736.2017.1293304>
 11. Dewi F, Egan RJ, Abdelrahman T, Morris C, Stechman MJ, Lewis WG. Prognostic Significance of Acute Kidney Injury Following Emergency Laparotomy: A Prospective Observational Cohort Study. *World J Surg* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Aug 2];42(11):3575–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-018-4744-1>
 12. Zhang P, Guan C, Li C, Zhu Z, Zhang W, Luan H, et al. A visual risk assessment tool for acute kidney injury after intracranial aneurysm clipping surgery. *Ren Fail* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 2];42(1):1093–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0886022X.2020.1838299>
 13. Kim M, Kiran RP, Li G. Acute kidney injury after hepatectomy can be reasonably predicted after surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Aug 2];26(4):144–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhbp.615>
 14. Lim C, Audureau E, Salloum C, Levesque E, Lahat E, Merle JC, et al. Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB*. 2016 Jun 1;18(6):540–8.
 15. Bredt LC, Peres LAB. Risk factors for acute kidney injury after partial hepatectomy. *World J Hepatol* [Internet]. 2017 Jun 6 [cited 2022 Aug 2];9(18):815. Available from: /pmc/articles/PMC5491404/
 16. Cho E, Kim SC, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: A prospective observational study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2022 Aug 2];15(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2369-15-169>
 17. Reese T, Kröger F, Makridis G, Drexler R, Jusufi M, Schneider M, et al. Impact of acute kidney injury after extended liver resections. *HPB*. 2021 Jul 1;23(7):1000–7.
 18. Kim BR, Yoon S, Song GY, Lee S, Bahk JH, Nam K. The impact of total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia on acute kidney injury after major abdominal surgery: a propensity score analysis. *J Anesth* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Aug 2];35(1):112–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00540-020-02882-9>
 19. Hanipah ZN, Punchai S, Augustin T, Brethauer S, Schauer P, Aminian A. Impact of early post-bariatric surgery acute kidney injury on long-term

- renal function. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Aug 2];13(10):3580–5. Available from: <http://www.soard.org/article/S1550728917307931/fulltext>
20. Zhang J, Feng G, Yang Y, Zhang P, Pu C, Zhao G. Acute kidney injury after radical gastrectomy: A single center study. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Aug 2];46(5):973–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-013-0618-5>
 21. Kim CS, Oak CY, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, et al. Incidence, Predictive Factors, and Clinical Outcomes of Acute Kidney Injury after Gastric Surgery for Gastric Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 9 [cited 2022 Aug 2];8(12):e82289. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082289>
 22. Lee EH, Ryul Kim H, Baek SH, Kim KM, Chin JH, Choi DK, et al. Risk Factors of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Esophageal Cancer Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Aug 1;28(4):936–42.
 23. Konda P, Ai D, Guerra CE, Rodriguez-Restrepo A, Mehran RJ, Rice D, et al. Identification of Risk Factors Associated With Postoperative Acute Kidney Injury After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Apr 1;31(2):474–81.
 24. Joo EY, Kim YJ, Go Y, Song JG. Relationship between perioperative thyroid function and acute kidney injury after thyroidectomy. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2022 Aug 2];8(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-31946-w>
 25. Hong SE, Kim TY, Yoo JH, Kim JK, Kim SG, Kim HJ, et al. Acute kidney injury can predict in-hospital and long-term mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Aug 2];12(4):e0176259. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176259>
 26. Braüner Christensen J, Aasbrenn M, Sandoval Castillo L, Ekman A, Giver Jensen T, Pressel E, et al. Predictors of Acute Kidney Injury After Hip Fracture in Older Adults. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2022 Aug 2];11:2151459320920088. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32313715>
 27. McKeag P, Spence A, Hanratty B. Acute kidney injury following surgery for hip fracture. *Acta Ortopédica Bras* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2022 Aug 2];28(3):128–30. Available from: <http://www.scielo.br/j/aob/a/9Dhx55fhPFHTt65dfm39TyD/abstract/?lang=en>
 28. Ulucay C, Eren Z, Kaspar EC, Ozler T, Yuksel K, Kantarci G, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury After Hip Fracture Surgery in the Elderly Individuals. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* [Internet]. 2012 Feb 28 [cited 2022 Aug 2];3(4):150–6. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2151458512473827>
 29. Pedersen AB, Gammelager H, Kahlert J, Sørensen HT, Christiansen CF. Impact of body mass index on risk of acute kidney injury and mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Aug 2];28(3):1087–97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-016-3836-8>
 30. Agar A, Gulabi D, Sahin A, Gunes O, Hancerli CO, Kılıc B, et al. Acute kidney injury after hip fracture surgery in patients over 80 years of age. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2021 May 31 [cited 2022 Aug 2];1:1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00402-021-03969-y>
 31. Kang JS, Moon KH, Youn YH, Park JS, Ko SH, Jeon YS. Factors associated with postoperative acute kidney injury after hip fractures in elderly patients. *J Orthop Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 2];28(1). Available from:

- <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2309499019896237>
32. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Chewcharat A, Mao MA, Bathini T, Vallabhajosyula S, et al. Impact of admission serum ionized calcium levels on risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *Sci Reports* 2020 101 [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2022 Aug 2];10(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69405-0>
 33. Wu YH, Wu CY, Cheng CY, Tsai SF. Severe hyperbilirubinemia is associated with higher risk of contrast-related acute kidney injury following contrast-enhanced computed tomography. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Aug 2];15(4):e0231264. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231264>
 34. Blackburn A, Gunda S, Lopez B, Edwards J, Spittle N, Preston R, et al. Risk prediction for acute kidney injury in acute medical admissions in the UK. *QJM*. 2019 Mar 1;112(3):197–205.
 35. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec 1;96(12):3428–31.
 36. Hatakeyama Y, Horino T, Matsumoto T, Terada Y, Okuhara Y. Long-term continuous use of proton-pump inhibitors is associated with renal function decline in patients without acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Aug 2];25(10):1087–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-021-02066-zsurgeons>. *Foot Ankle Int*.6:507-12 <https://doi.org/10.3113/fai.2012.0507>.

What is the role of an endoscopist in foreign body management in the upper gastrointestinal tract in adults?

YETİŞKİNLERDE ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ YABANCI CİSİMLERİN YÖNETİMİNDE ENDOSKOPİSTİN ROLÜ NEDİR?

İD Süleyman DOLU¹

¹Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Türkiye.

ABSTRACT

Background: Foreign body ingestion in the upper gastrointestinal tract is considered an emergency worldwide. The aim of this paper is to report our experience and outcomes of upper gastrointestinal tract foreign body management.

Methods: This retrospective study was conducted on adult patients who received endoscopic management of foreign bodies at Ağrı Training and Research Hospital between December 2022 and December 2023.

Results: A total of 56 patients (male/female: 27/29; median age: 56 years) were included. Chicken bones were the most common ingested foreign bodies (n = 32; 57.1%), and the upper esophagus was the most common lodgment site (n = 28; 50%). The detection rate of ingested foreign bodies in the upper gastrointestinal tract through plain radiography was 66% (2/3) and computed tomography was 82% (38/46). The average "door-to-scope" time was 2.4±1.2 hours. The complication rate was low. Endoscopic treatment was successful in 50 patients (89.3%), and surgical treatment was required in 5 patients (8.9%). In our study, no mortality was reported after endoscopic treatment.

Conclusion: Endoscopic management is a safe and effective procedure for ingested foreign bodies when performed by experienced hands. The endoscopic technique has the advantages of high success rates, a lower incidence of minor complications, and a decreased need for surgery.

Keywords: Endoscopic management, Foreign bodies, Gastrointestinal tract

Süleyman DOLU

Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Türkiye

E-posta: dr.sdolu@gmail.com

İD <https://orcid.org/0000-0002-7496-9493>

ÖZ

Üst gastrointestinal sistemdeki yabancı cisimler, dünya genelinde acil bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, üst gastrointestinal sistemde yabancı cisim yönetimi konusundaki deneyimlerimizi ve sonuçlarımızı rapor etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, Aralık 2022 ile Aralık 2023 arasında Ağrı Uygulama Araştırma Hastanesi'nde yabancı cisimlere endoskopik tedavi uygulanan yetişkin hastalar üzerinde yürütülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 56 hasta (erkek/kadın: 27/29; medyan yaş: 56 yıl) dahil edildi. Tavuk kemiği, en sık yutulan yabancı cisimdi (n = 32; %57,1) ve üst özofagus, en sık yabancı cisimlerin takıldığı lokalizasyondur (n = 28; %50). Düz radyografi ile üst gastrointestinal sistemdeki yabancı cisimlerin tespit oranı %66 (2/3), bilgisayarlı tomografi ile %82 (38/46) olarak belirlendi. Ortalama hastaneye giriş ile endoskopi yapılma zamanı arasındaki süre farkı 2,4±1,2 saat idi. Komplikasyon oranı düşük olarak tespit edildi. Endoskopik tedavi 50 hastada (%89,3) başarılı oldu, cerrahi tedavi ise 5 hastada (%8,9) gerekliydi. Çalışmamızda, endoskopik tedavi sonrası mortalite bildirilmedi.

Sonuç: Deneyimli ellerde uygulandığında endoskopik yönetim, yutulan yabancı cisimler için güvenli ve etkili bir prosedürdür. Endoskopik teknik, yüksek başarı oranları, daha düşük minör komplikasyon insidansı ve cerrahiye daha az ihtiyaç duyulması gibi avantajlara sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik yönetim, Yabancı cisimler, Gastrointestinal sistem

Foreign body (FB) ingestion is a quite prevalent clinical issue that arises in emergency rooms all around the world (1). The majority of FB ingestion in adults happens by accident, although there may be other contributing factors as well, such as mental retardation, alcoholism, psychiatric problems, and edentulous states (2). Plain radiography images or computed tomography (CT) scans of the abdomen, chest, or neck can be utilized to detect free peritoneal or mediastinal air as well as true FBs (1-3). Ingested FBs pass on their own in 80–90% of cases. On the other hand, less than 1% require surgery, and 10% to 20% require an endoscopic operation for removal (4). Several factors, including the FB's size and shape, anatomical position, and the length of impaction affect how they are managed (5). Endoscopic removal of FBs generally has a low probability of complications, including impaction, perforation, bleeding, and obstruction (1-6). It can also sometimes be associated with severe or even life-threatening complications (7).

The aim of this paper is to report our experience and outcomes of upper gastrointestinal tract foreign body management.

MATERIALS AND METHODS

The clinical documentation of patients with a diagnosis of FB in the upper gastrointestinal tract confirmed by endoscopy was screened retrospectively. After excluding pediatric patients, 56 cases who referred endoscopic management of FBs in the upper gastrointestinal tract at the Hospital at Ağrı Training and Research Hospital between December 2022 and December 2023 were included in the study. The study confirmed the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the Ağrı Training and Research Hospital (Date: 30/11/2023 and number: 264).

With or without radiological imaging (plain radiography and CT), esophagogastroduodenoscopy (EGD) was performed on all patients. An emergency non-

contrast CT examination (Siemens, Forchheim, Germany) was performed using a 128-detector spiral CT scanner from the neck to the abdominal basement. Since CT is a superior method for detecting foreign body perforation or localization of foreign bodies, it was used more extensively in our study so that patients could be diagnosed more safely and quickly. Excluded from the study were patients with incomplete data and those who had a history of FB ingestion but none were found after endoscopic examination. All EGD procedures were performed using the Fujinon EG-600 WR (Fujinon Corp., Saitama, Japan). Depending on the type and location of the swallowed FBs, different endoscopic tools such as biopsy forceps, dormia baskets, polypectomy snares, and overtubes were employed to remove them. Patients were referred to the surgical section when endoscopy failed to remove FBs. All the patients received endoscopic management of FBs under deep or conscious sedation. All EGD procedures were performed by the same gastroenterologist with experience performing more than 10,000 EGD procedures. As there was only one gastroenterologist working at our center, all patients were referred to the same gastroenterologist.

Age, sex, the type and location of FBs, radiological examinations, endoscopic techniques and tools employed, duration of FB impaction, duration of endoscopic performance and complications were all examined in this investigation. A complication was defined as any unfavorable event connected to an endoscopic procedure or FB manipulation, such as bleeding, perforation, or laceration.

Statistical analysis

SPSS software, version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), was used to analyze the collected data. The results were expressed as numbers and percentages for the qualitative variables and as the median \pm standard deviation for the quantitative variables.

RESULTS

Characteristics of patients

A total of 56 patients were diagnosed with FBs ingestion after endoscopic examination. The median (\pm SD) age of the patients was 46 (\pm 16) years. Our study included more female patients (n = 29; 51.8%).

Types and locations of foreign bodies

The most common locations of FB lodgment were the upper esophagus (n = 28; 50%), mid-esophagus, and stomach (n = 11, 19.6%). Chicken bones (n = 32, 57.1%) and food boluses (n = 10, 17.9%) were the two most common forms of FBs. Additional FBs found in the upper gastrointestinal system included pins, dental prosthetics, dental milling cutters, foil used for medication, fish bones, nails, razor blades, batteries, and glass fragments. Of the four patients with six bolus impactions in the esophagus, two had a new diagnosis of esophageal carcinoma, and the other two had problems with prior esophageal carcinoma following surgery or stenting. Types and locations of FBs and characteristics of patients are summarized in Table-1.

Table-1: Characteristics of patients and foreign bodies

	N:56	%
Characteristics of patients		
sex		
Male	27	48.2
Female	29	51.8
Location of foreign bodies		
Esophagus		
Upper	28	50
Mid	11	19.6
Lower	1	1.8
Stomach	11	19.6
Duodenum	1	1.8
Anastomotic or stent	4	7.1
Type of foreign body		
Chicken bones	32	57.1
Dental prosthesis	2	3.6
Dental milling cutter	1	1.8
Medication foil	1	1.8
Fish bones	1	1.8
Food bolus	10	17.9
Nail	1	1.8
Pin	3	5.4
Razor blade	1	1.8
Battery	2	3.6
Glass fragments	2	3.6

Detection rates of plain radiography and CT

Plain radiography was performed in 3 (0.5%) patients, and a CT scan was performed in 46 (82.1%) patients prior to EGD. On plain radiography, 66% (2/3) of FBs were seen in the upper gastrointestinal tract. Using a CT scan, 82% (38/46) of the FBs in the upper gastrointestinal tract were found.

Endoscopic management

The type and location of the ingested FB, as well as the endoscopist’s experience, affected the methods for endoscopic management. Although the time at which patients visited the emergency department varied (17±23 hours), all patients who visited the emergency department with a FB complaint underwent EGD within the first 6

hours (2.4±1.2 hours). Endoscopic treatment was successful in 50 patients (89.3%), and surgical treatment was required in 5 patients (8.9%). In 1 patient (1.8%), although endoscopic treatment was unsuccessful, a FB was observed to pass through the stool. In this study, biopsy forceps were the most commonly used forceps for endoscopic treatment (n = 32; 64%). Polypectomy snares, dormia baskets, and an overtube were used. The food bolus fragments in the esophagus was pushed into the stomach after retrieval by using Dormia baskets most of them. Overtube was used in only 1 patient (5x2.5 cm diameter glass fragment in the stomach).

Complications

Among the patients with complications, 10 (17.8%) had minor lacerations and 9 (16.1%) had minor bleeding. These patients were treated with oral antibiotics and sucralfate, without hospitalization. Five hemoclips were applied to two patients with lacerations. These patients were discharged without complications after one day of hospitalization. In one patient, after the bone fragment in the esophagus was removed, the perforation area was closed with two hemoclips, and the patient was hospitalized for 5 days and then discharged. Mediastinitis

and abscess diagnosed in one patient after EGD, and referred for surgery. Four patients with failure of endoscopic removal underwent surgical intervention. In total, 5 patients with ingested FBs underwent surgery. In a patient who swallowed multiple nails, after some of the nails were removed endoscopically, the patient developed sepsis and was found to have small bowel perforation but the patient died before surgery. The death of this patient was due to nails that could not be removed endoscopically. No mortality was associated with endoscopic procedures for removing FBs in our center. Treatment and complications are summarized in Table-2 and Table-3.

Table-2: Treatment and complications

Treatment	N:56	%
Endoscopic	50	89.3
Surgery	5	8.9
Spontaneous passage	1	1.8
Endoscopic Instruments	N:50	
Dormia basket	13	26
Forceps	32	64
Snare	4	8
Overtube	1	2
Complications	N:56	
Esophageal tears	10	17.8
Bleeding	9	16.1
Perforation	4	7.1

Table-3: Cases of surgical management

No	Reason for surgery	Foreign body type	Foreign body location
Case1	Failure of endoscopic removal	Chicken bone	Upper esophagus
Case2	Failure of endoscopic removal	Glass fragment	Stomach
Case3	Failure of endoscopic removal	Chicken bone	Upper esophagus
Case4	Mediastinitis + abscess	Chicken bone	Upper esophagus
Case5	Failure of endoscopic removal	Chicken bone	Upper esophagus

DISCUSSION

Endoscopic removal of FBs is a frequent indication of upper gastrointestinal endoscopy. It is important for endoscopists to be experienced in FB management. There has been an increase in the demand for endoscopic procedures since the first report on endoscopic removal of a FB in 1972 (8). This is partly due to the fact that most patients are spared the expense of surgery, and partly because endoscopic removal is technically more advanced, has excellent visualization, can diagnose other conditions simultaneously, and has a low morbidity rate (4). In our study, we concluded that intervention with endoscopy is beneficial without the need for surgery in the majority of patients, and that the intervention performed by experienced endoscopists does not have any life-threatening complications.

The median (\pm SD) age of the patients was 46 (\pm 16) years, and most were female ($n = 29$; 51.8%). In a recent study examining the endoscopic management of FBs in the upper gastrointestinal tract, 280 patients were analyzed. The findings revealed that the mean age of the patients was 56 years old, with a larger proportion of female patients (62.5%) compared to male patients (1). This disparity in gender and age distribution may warrant further investigation to better understand potential contributing factors.

In the current study, chicken bones ($n = 32$, 57.1%) were the most commonly ingested FBs. This observation is not the same as that reported in studies(1,6,9). Ingestion of fish bones may be more common in societies where seafood is extensively consumed (1,10,11). The reason why chicken bones were seen more frequently than fish bones in our study can be explained by differences in sociocultural habits. As chicken consumption is more common regionally, it is expected that such foreign bodies will be seen more frequently. The majority of FBs were in the esophagus, and the proportion of FBs in the upper esophagus was greater than that in the middle and lower esophagus in studies (1,12,13). Similarly, our findings showed that the majority of FBs were stuck in the esophagus, mostly in the upper third. The upper esophagus sphincter is a narrow lumen anatomically and

physiologically, making its mucosa prone to sharp FB penetration. This situation may explain why there was more chicken bone ingestion in the upper esophageal sphincter in our study. It is possible that the size and shape of chicken bones make them more likely to become lodged in the upper esophageal sphincter. Additionally, the way in which people eat chicken, such as quickly or without chewing thoroughly, could contribute to more frequent instances of bone ingestion in this area.

Witnesses of FB intake and the medical history of the patient are important in the diagnosis of FB trapping. To pinpoint the precise position of the FB, additional imaging tests like CT or plain radiography could be required in certain circumstances. Most radiopaque FBs can be detected by direct radiography, whereas food bolus impaction cannot (4). In our study, most of the patients were examined by plain radiography or CT examination before undergoing EGD. Since CT is a much more sensitive method for detecting FBs and perforations than plain radiography, CT was used more frequently in our study. The detection rate of FBs in this study was similar to that reported in previous studies(1,14). Radiological techniques are essential in the diagnosis and management of cases involving FB trapping. In patients presenting with typical symptoms or having a high suspicion of FB ingestion, it is crucial to perform an endoscopic evaluation, even if the radiography results appear normal.

FBs affecting the esophagus should be removed within 24 hours to minimize the risk of serious problems, according to the clinical guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (15). Various studies have presented differing perspectives on this matter. Loh et al suggested a significantly higher risk of major complications when the FB remained impacted for more than 24 hours compared to less than a day (16). Wu et al highlighted that delayed endoscopic intervention, specifically beyond 24 hours, could lead to additional symptoms like odynophagia and esophageal ulceration (17). Hong et al observed that the duration of impaction emerged as crucial risk factors for the development of major complications (18). In contrast, Park et al found no significant association between impaction time exceeding 24 hours and the risk of complications (19).

There has been debate over the relationship between impaction time and the likelihood of problems. The timing of endoscopic treatment following ingestion of FBs significantly affects the results. In our study, although patients' admission to the emergency department was delayed, the mean door-to-scope examination time was 2.4 (± 1.2) hours. In a study from Italy, the mean "door-to-scope" was 5.9 (± 5.2) hours (2). Most patients had a history of sharp FB, and FBs were observed in the esophagus on CT or plain radiographs. We thought that the FBs would not spontaneously pass through the upper gastrointestinal tract. For this reason, the endoscopic procedure was performed in most patients within 6 hours in our study. Timely intervention can prevent serious complications and ensure the well-being of the patient.

Depending on the shape and location of the swallowed FBs and endoscopist experience, different endoscopic techniques and tools are used (1,6,12). Polypectomy snares, dormia baskets, and biopsy forceps with linear sharp points were used for FBs. We used an overtube to protect the esophageal mucosa from lacerations during retrieval of big sharp objects. In this study, biopsy forceps were the most commonly used for endoscopic treatment ($n = 32$; 64%). According to the guidelines, only 10%–20% of instances involving FB ingestion necessitate endoscopic removal (4,15). According to our study, we believe that this percentage might be higher because of sharp-pointed objects that have a higher risk of complications. Our success rate was 89.3% for endoscopic removal. As in our study, the success rates of endoscopic removal in studies have been found to be high. Webb et al. reported a success rate of 98.8%, Li et al. reported 94.1% success rate in China, Zhang et al. reported 96.1% success rate in South China, and Kamiya et al. reported a 100% success rate (9,20-22). The results of these studies suggest that EGD can be a reliable and successful method for treatment FB ingestion.

Although the exact mortality rate is unknown, the high incidence of timely and successful endoscopic removal contributes to its extremely low rate (4). Spontaneous passage without intervention or damage to the gastrointestinal tract is also important (4,21). Important variables may put patients at risk for problems, such as the

duration of impaction and the presence of a sharp FB (18). Serious consequences include esophagitis, mucosal ulceration, bleeding, obstruction, perforation, and in rare cases, death could result from the FB becoming lodged in the esophagus. Good results are linked to early endoscopic procedures performed within 24 h of consumption (23). According to Lee et al., the mean "door-to-scope" time of patients who had complications was longer than that of patients who had no complications (1). In our study, minor complications such as minor bleeding and laceration were low, the rate of perforation due to FB ingestion was low and no mortality was associated with endoscopic procedures for removing FBs in our study. Similarly, the complication rate was notably low in studies (1,2,6,20). Hemoclips were suggested in three patients with one perforation and 2 lacerations. Endoscopic wound closure was successful in these patients. Similarly, in a study involving 67 patients, mucosal lacerations were immediately treated by endoscopic clipping without further morbidity (6). Surgical intervention was reserved for four patients who failed endoscopic therapy, and for one patient, mediastinitis and abscess. It is best to recommend surgery to patients rather than endoscopic therapy if there is a high risk of esophageal perforation and abscess, such as in situations with sharp or pointed FBs deeply embedded in the wall.

Our study has some limitations. The study utilized a retrospective analysis method with a limited sample size. The small sample size of the study could limit the broad application of the results. Owing to the small number of cases, additional prospective studies including a larger patient population are necessary to confirm the risk factors for complications associated with FB removal from the upper gastrointestinal tract. The fact that CT is more expensive and has more radiation than plain radiography is a limitation. However, in cases where a foreign body cannot be detected with plain radiography, CT is more reliable in determining the location of the foreign body and complications. Although we advocate the emergency endoscopic removal for FBs, we do not know spontaneously pass through the upper gastrointestinal tract possibility. The degree of complications, such as lacerations, was not defined objectively, and some potential bias might have been added.

In conclusion, ingestion of FBs is a worldwide common clinical problem.

The swallowed FBs can be extracted with a variety of tools.

With comparatively low rates of complications and death, endoscopic treatment is a very successful technique for removing swallowed FBs. In our experience, surgery is required five selected patients with high risk of esophageal perforation. Patients who were anticipated to present with challenges during endoscopic removal may have had surgery right away. We found that most of our patients ingested FB in the upper esophagus; therefore, physicians should examine the upper esophagus more carefully. Understanding the anatomical distribution of FBs can aid in targeted interventions and prompt medical management.

REFERENCES

1. Lee CY, Kao BZ, Wu CS, Chen MY, Chien HY, Wu LW, et al. Retrospective analysis of endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract of adults. *J Chin Med Assoc.* 2019 Feb;82(2):105-109. doi: 10.1097/JCMA.000000000000010. PMID: 30839499.
2. Nassar E, Yacoub R, Raad D, Hallman J, Novak J. Foreign Body Endoscopy Experience of a University Based Hospital. *Gastroenterology Res.* 2013 Feb;6(1):4-9. doi: 10.4021/gr517w. Epub 2013 Mar 9. PMID: 27785219; PMCID: PMC5051113.
3. Wu WT, Chiu CT, Kuo CJ, Lin CJ, Chu YY, Tsou YK, et al. Endoscopic management of suspected esophageal foreign body in adults. *Dis Esophagus.* 2011 Apr;24(3):131-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01116.x. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20946132.
4. ASGE Standards of Practice Committee; Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jun;73(6):1085-91. doi: 10.1016/j.gie.2010.11.010. PMID: 21628009.
5. Palta R, Sahota A, Bemarki A, Salama P, Simpson N, Laine L. Foreign-body ingestion: characteristics and outcomes in a lower socioeconomic population with predominantly intentional ingestion. *Gastrointest Endosc.* 2009 Mar;69(3 Pt 1):426-33. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.072. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19019363.
6. Geraci G, Sciume' C, Di Carlo G, Picciurro A, Modica G. Retrospective analysis of management of ingested foreign bodies and food impactions in emergency endoscopic setting in adults. *BMC Emerg Med.* 2016 Nov 4;16(1):42. doi: 10.1186/s12873-016-0104-3. PMID: 27809769; PMCID: PMC5095952.
7. Simic MA, Budakov BM. Fatal upper esophageal hemorrhage caused by a previously ingested chicken bone: case report. *Am J Forensic Med Pathol.* 1998 Jun;19(2):166-8. doi: 10.1097/00000433-199806000-00013. PMID: 9662114.
8. McKechnie JC. Gastroscopic removal of a phytobezoar. *Gastroenterology.* 1972 May;62(5):1047-51. PMID: 5029071.
9. Limpas Kamiya KJ, Hosoe N, Takabayashi K, Hayashi Y, Sun X, Miyanaga R, et al. Endoscopic removal of foreign bodies: A retrospective study in Japan. *World J Gastrointest Endosc.* 2020 Jan 16;12(1):33-41. doi: 10.4253/wjge.v12.i1.33. PMID: 31942232; PMCID: PMC6939123.
10. Yao CC, Wu IT, Lu LS, Lin SC, Liang CM, Kuo YH, et al. Endoscopic Management of Foreign Bodies in the Upper Gastrointestinal Tract of Adults. *Biomed Res Int.* 2015;2015:658602. doi: 10.1155/2015/658602. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26258140; PMCID: PMC4518178.
11. Chiu YH, Hou SK, Chen SC, How CK, Lam C, Kao WF, et al. Diagnosis and endoscopic management of upper gastrointestinal foreign bodies. *Am J Med Sci.* 2012 Mar;343(3):192-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182263035. PMID: 21804366.
12. Wang X, Zhao J, Jiao Y, Wang X, Jiang D. Upper gastrointestinal foreign bodies in adults: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021

- Dec;50:136-141. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.048. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34365062.
13. Saltiel J, Molinsky R, Lebowitz B. Predictors of Outcomes in Endoscopies for Foreign Body Ingestion: A Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci*. 2020 Sep;65(9):2637-2643. doi: 10.1007/s10620-019-06033-3. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907772.
 14. Pfau, Patrick R. "Removal and management of esophageal foreign bodies." *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 16.1 (2014): 32-39.
 15. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartmann D, Hassan C, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016 May;48(5):489-96. doi: 10.1055/s-0042-100456. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26862844.
 16. Loh KS, Tan LK, Smith JD, Yeoh KH, Dong F. Complications of foreign bodies in the esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Nov;123(5):613-6. doi: 10.1067/mhn.2000.110616. PMID: 11077351.
 17. Wu WT, Chiu CT, Kuo CJ, Lin CJ, Chu YY, Tsou YK, et al. Endoscopic management of suspected esophageal foreign body in adults. *Dis Esophagus*. 2011 Apr;24(3):131-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01116.x. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20946132.
 18. Hong KH, Kim YJ, Kim JH, Chun SW, Kim HM, Cho JH. Risk factors for complications associated with upper gastrointestinal foreign bodies. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):8125-31. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8125. PMID: 26185385; PMCID: PMC4499356.
 19. Park JH, Park CH, Park JH, Lee SJ, Lee WS, Joo YE, et al. [Review of 209 cases of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract and clinical factors for successful endoscopic removal]. *Korean J Gastroenterol*. 2004 Apr;43(4):226-33. Korean. PMID: 15100486.
 20. Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update. *Gastrointest Endosc*. 1995 Jan;41(1):39-51. doi: 10.1016/s0016-5107(95)70274-1. PMID: 7698623.
 21. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc*. 2006 Oct;64(4):485-92. doi: 10.1016/j.gie.2006.01.059. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16996336.
 22. Zhang, S., Cui, Y., Gong, X., Gu, F., Chen, M., & Zhong, B. (2010). Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in South China: a retrospective study of 561 cases. *Digestive diseases and sciences*, 55, 1305-1312.
 23. Lin HH, Lee SC, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY. Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. *Am J Emerg Med*. 2007 Jul;25(6):662-5. doi: 10.1016/j.ajem.2006.12.012. PMID: 17606092.

Ege Üçüncü Yaş Üniversitesindeki 60 yaş ve üzeri bireylerde obezite varlığı, beden ağırlığı algısı ve ilişkili etmenler

OBESITY, BODY WEIGHT PERCEPTION AND ASSOCIATED FACTORS

Elif Dila İMANÇER¹, Hatice ŞİMŞEK², Sevnaz ŞAHİN³, Buğçe Kamer BAYBAŞ⁴

¹İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yaşlı Sağlığı Programı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ege Üçüncü Yaş Üniversitesindeki 60 yaş ve üzeri bireylerde obezite varlığı, beden ağırlığı algısı ve ilişkili etmenleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki araştırmanın evreni Ege Üçüncü Yaş Üniversitesi'ne 2018-2019 eğitim yılında kayıtlı olan 60 yaş ve üzeri 337 bireydir. Örnek seçimi yapılmamış tüm evrene ulaşmak hedeflenmiştir. Bağımlı değişken obezite varlığı ve beden ağırlığı algısıdır. Beden Kütle İndeksi (BKI) 30 ve üzeri olanlar obez kabul edilmiştir. "Kendi bedeninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?" sorusuna alınan yanıtlar ölçümle belirlenen BKI sınıflamasıyla farklı ise yanlış beden ağırlığı algısı var kabul edilmiştir. Bağımsız değişkenler; sosyodemografik özellikler, sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları, ailede obez varlığı, obeziteyi sağlık sorunu olarak görme durumu, fiziksel etkinlik durumudur. Veri yüz-yüze görüşme yöntemiyle toplanmış, Ki-kare ve Çoklu Lojistik Regresyon analizi ile çözümlenmiştir.

Bulgular: Katılım oranı %77,15'tir. Katılımcıların ortalama yaşı 66,8±5,1(60-85), %80,8'i kadındır. Obezite sıklığı %30,0, yanlış beden ağırlığı algısı sıklığı %63,1'dir. Tek değişkenli analizlerde obezite ile anlamlı ilişki belirlenen değişkenlerle birlikte literatüre göre önemli olan yaş ve cinsiyet değişkenleri alınarak oluşturulan Lojistik Regresyon modelinde; sağlıklı ara öğün tüketenlerde 2,1 (OR=2,12, p=0,021, %95GA=1,12-4,02), sedanter ya da hafif etkinlik yapanlarda 2,0 (OR=2,05, p=0,032, %95GA=1,06-3,97), sağlıklı beslendiğini düşünenlerde 2,3 kat (OR=2,26, p=0,037, %95GA=1,05-4,85) obezite riski yüksektir. Sosyodemografik özelliklerle yanlış beden ağırlığı algısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmada obezite ve yanlış beden ağırlığı algısı sıklığı dikkat çekicidir. Bireylere sağlıklı beslenme alışkanlığını edindirecek fiziksel aktiviteyi sürdürebilir kılmak, bireylerin doğru beden ağırlığı algısı için bilinçlendirme eğitimleri vermek obeziteyle savaşta önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlılık, obezite, beden ağırlığı algısı, Üçüncü Yaş Üniversitesi

Elif Dila İMANÇER

İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İzmir, Türkiye

E-posta: elif.imancer@kavram.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0003-3006-3697>

ABSTRACT

Aim: This study aims to identify the prevalence of obesity, body weight perception, and related factors among individuals aged 60 and older at Ege University Third Age University.

Materials and Methods: This cross-sectional study includes 337 individuals aged 60 and older enrolled at Ege University Third Age University during the 2018-2019 academic year. The study aimed to reach the entire population without sampling. The dependent variables are the presence of obesity and body weight perception. Individuals with a Body Mass Index (BMI) of 30 or above are considered obese. Misperception of body weight is identified when responses to "How do you assess your body?" do not align with BMI classifications. Independent variables include sociodemographic characteristics, health status, dietary habits, family history of obesity, perception of obesity as a health issue, and physical activity level. Data were collected through face-to-face interviews and analysed using Chi-square and Multiple Logistic Regression.

Results: The response rate was 77.15%. The average age of participants was 66.8 ± 5.1 (60-85), with 80.8% being female. The prevalence of obesity was 30.0%, and the frequency of body weight misperception was 63.1%. The logistic regression model, considering variables that are significant in univariate analyses and the importance of age and gender in the literature, showed higher obesity risk for those with unhealthy snack habits (OR=2.12, $p=0.021$, 95%CI=1.12-4.02), sedentary or light physical activity (OR=2.05, $p=0.032$, 95%CI=1.06-3.97), and those who perceived their diet as unhealthy (OR=2.26, $p=0.037$, 95%CI=1.05-4.85). No significant relationship was found between sociodemographic characteristics and body weight misperception.

Conclusion: The prevalence of obesity and body weight misperception is notable in the study. Promoting healthy eating habits and physical activity, along with educational programs to accurate body weight perception, is crucial in combating obesity.

Keywords: Elderliness, obesity, body weight perception, University of the Third Age

Toplum yaşlanması küresel bir olgudur ve hemen hemen her ülkede yaşlı nüfus artış göstermektedir (1). Artan yaşlı nüfus ile birlikte toplumlarda yaşa bağlı gelişen sağlık sorunları ve sosyal sorunlar da artış göstermektedir. Yaş aldıkça bireyin toplam enerji harcamasında, besinlere verdiği termik yanıtta, fiziksel aktivitesinde ve kas kütlelerinde azalma görülmekte ve bu değişikliklere bağlı olarak yağ dokusu artmaktadır. Yaş alan birey, 60-65 yaşlarına geldiğinde de beden ağırlığı en üst düzeye çıkmaktadır (2). Adipoz dokuda sağlığı bozacak şekilde aşırı ya da anormal yağ birikimi olarak tanımlanan obezite

yaşlılık döneminde görülen en önemli beslenme sorunlarından (3,4). Obezite birçok hastalık için risk etmeni olarak, hastalıkların görülme sıklığını ve ölüm riskini arttırmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir.

Obezite prevalansı küresel düzeyde artışıyla benzer olarak ülkemizde de giderek artmaktadır ve bu artış özellikle gelişmiş ülkelerdeki yaşlı nüfusta dikkat çekici hale gelmektedir (2). Dünyada ve Türkiye’de yapılan çalışmalarda yaşlılarda obezite sıklığı %15,8-48,9 arasında değişmektedir (5-12).

Beden ağırlığı algısı (BAA) 'kendi bedenimizin zihnimizde canlandırdığı resim' olarak tanımlanmaktadır (13). Bireyin algıladığı ve ölçülen beden ağırlığının birbiriyle uyumlu olması durumunda birey doğru BAA'ya sahip, uyumlu değil ise yanlış BAA'ya sahip olarak kabul edilmektedir (14, 15). Obezite varlığının tanımlanması ve olası olumsuz sonuçların önüne geçilebilmesi için bireylerin kendi beden ağırlıklarını doğru algılamaları oldukça önemlidir (16). Özellikle yaşlılık döneminde yanlış beden ağırlığı algısı sıklığı diğer yaş gruplarına göre yüksektir ve bu yüzden dikkat edilmesi gereken bir gruptur (17). Öncelikli olarak doğru beden ağırlığı algısına sahip olmak, bireylerin ağırlık kontrolü ile sağlıklı davranış modeli oluşturulması ve obezitenin önlenmesi adına büyük bir adımdır (18).

Üçüncü Yaş Üniversitesinde yaşam boyu öğrenmeyi model alan yaklaşımla, yaşlı yetişkinlerin medikal, psikolojik, sosyolojik ve çevresel açıdan bağımsız yaşamını destekleyecek teorik ve uygulamalı eğitimler yer almaktadır. Türkiye'de Akdeniz Üniversitesinden sonra oluşturan Ege Üçüncü Yaş Üniversitesi 2016 yılında kurulmuş, bir sosyal sorumluluk projesi olarak yürütülmektedir (19,20)

Ege Üçüncü Yaş Üniversitesinde verilen teorik derslerden bazıları: sağlıklı beslenme, egzersiz, hastalıklardan korunma; uygulamalı derslerden bazıları ise halk dansları, mutfak sanatları, örgü, psikodrama ve korodur. Türkiye'de yaşlılarda obeziteye ilişkin farklı çalışmalar yapılsa da beden ağırlığı algısına ilişkin çalışma sayısı çok azdır (17,21,22). Ayrıca Üçüncü Yaş Üniversitesinde eğitim alan bireylerin obezite ve beden algısı değerlendirmesi yapılarak bu konulara ilişkin bir program geliştirme sağlanabilir. Bu nedenlerle bu araştırmanın amacı, İzmir'deki Üçüncü Yaş Üniversitesi Ege Kampüsünde eğitim alan 60 yaş ve üzeri bireylerde obezite varlığı, beden ağırlığı algısı ve ilişkili etmenleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini Ege Üçüncü Yaş Üniversitesinde 2019-2020 ilkbahar eğitim yılında kayıtlı olan 60 yaş ve üzeri 337 birey oluşturmaktadır. Örnek seçilmeyip evrendeki tüm bireylere ulaşmak hedeflenmiştir. Örneklem büyüklüğü bilinmeyen evrende

65 yaş ve üzeri grupta beklenen obezite sıklığı (%28,4) yardımı ile %95 güven aralığında hesaplanmış ve 313 katılımcı sayısı belirlenmiştir (11). Demans, alzheimer gibi iletişim kurmayı engelleyen hastalığı bulunan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; obezite varlığı ve BAA'dır. Obezite varlığı Beden Kütle İndeksi'ne (BKİ) göre belirlenmiştir. Bireylerin ağırlıkları; hafif kıyafetle ve ayakkabı olmadan standart dijital bir tartı ile ölçülmüştür. Boy uzunlukları ise; ayakkabı olmadan, ayaklar birleşik ve baş frankfort düzlemde (göz ve kulak kepçesi üstü aynı hizada) olacak şekilde ayaklı bir boy ölçer ile ölçülmüştür. BKİ'si 30 ve üzeri olanlar obez kabul edilmiştir (4). BAA bireylere "kendi bedeninizi nasıl değerlendiriyorsunuz" sorusu sorularak belirlenmiş, yanıtlar; zayıf, normal, fazla ağırlıklı ve obez olarak sınıflandırılmıştır. BAA sınıflaması, ölçümle belirlenen BKİ sınıflamasından farklı olanlar yanlış BAA sahip olarak kabul edilmiştir (17). Ayrıca BAA sınıflaması, ölçümle belirlenen BKİ sınıflamasından daha düşük olanlar düşük BAA'ya sahip olarak kabul edilmiştir. Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni durum, emekli olmadan önce yapılan iş, birlikte yaşadığı kişiler, gelir gider algısı, sağlık durumu (kronik hastalık varlığı, ilaç kullanım durumu), beslenme alışkanlıkları (son 1 yıl içinde diyet uygulama durumu, günde yenilen ana öğün sayısı, ana öğün atlama durumu, ara öğün niteliği), beslenme algısı, ailede obez birey varlığı, obeziteyi sağlık sorunu olarak görme durumu ve fiziksel etkinlik durumudur.

Bağımsız değişkenlerden fiziksel etkinlik durumu, Fiziksel Etkinliğin Hızlı Değerlendirmesi (Rapid Assessment of Physical Activity, RAPA) ölçeğiyle değerlendirilmiş, ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Çekok ve ark. tarafından yapılmıştır. İki bölümden oluşan RAPA'nın ilk bölümünde 6 ve üzeri puana sahip olan bireyler fiziksel etkin kabul edilmiştir (23,24). Ara öğün niteliği; taze meyve, kuruyemiş/kurumeyve, süt/yoğurt/ayran veya peynirekmek olanlar sağlıklı ara öğün tüketiyor kabul edilmiştir.

Veri yüz yüze görüşme yöntemiyle önceden denemesi çalışma grubuna çıkmayan aynı yaş grubunda olan yaşlılarda yapılmış anket aracılığıyla, araştırmacı tarafından ve katılımcıların dersler arasında uygun olduğu zaman diliminde toplanmıştır. Ölçümler de araştırmacı

tarafından katılımcılar için uygun zamanlarda kampüste yapılmıştır. Katılımcıların 260'ına ulaşılabilmektedir (Ulaşma oranı %77,15).

Veri çözümlemede SPSS 24.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde dağılımları ile ölçümle elde edilen veri ortalaması ve standart sapması ile sunulmuştur. Kişilerin ölçümle belirlenen BKİ grupları ile BAA grupları arasında Kappa analizi yapılmıştır. Yanlış BAA ve obezite ile ilişkili etmenleri belirlerken tek değişkenli analiz olarak Ki kare Analizi (Pearson ki-kare testi); çok değişkenli analiz olarak Lojistik Regresyon (LR) Analizi (Enter yöntemi) kullanılmıştır. Obezite için LR modeli, tek değişkenli analizlerde obezite ile anlamlı ilişki belirlenen değişkenlerle literatüre göre önemli olan yaş ve

cinsiyete göre oluşturulmuştur. Yanlış BAA için LR modeli sosyodemografik değişkenlere göre oluşturulmuştur. Olasılıklar Oranı (OR) değerleri %95 güven aralığında (GA) sunulmuştur.

Etik kurul onayı, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2019/07-68). Araştırmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların ortalama yaşı $66,8 \pm 5,1$ (55-85), %80,8'i (n=210) kadındır. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı

Özellik (n=260)	n	%
Yaş grubu		
60-64	87	33,9
65-69	104	40,0
70-74	46	17,7
75-79	18	6,9
80+	4	1,5
Cinsiyet		
Kadın	210	80,8
Erkek	50	19,2
Öğrenim durumu		
Okuryazar	2	0,8
İlkokul	19	7,3
Ortaokul	12	4,6
Lise	58	22,3
Üniversite ve üzeri	169	65,0
Medeni durum		
Evli	128	49,2
Eşi ölmüş	70	27,0
Boşanmış	50	19,2
Hiç evlenmemiş	12	4,6
Kiminle yaşadığı		
Yalnız	101	38,8
Eşi	91	35,0
Çocukları ve eşi	32	12,3
Eşi yok çocuklarıyla	27	10,4
Akraba, komşu, arkadaş	9	3,5
Emekli olmadan önce yapılan iş		
Memur	167	64,2
İşçi (maaşlı)	41	15,8
Çalışmıyor (ev kadını)	31	11,9

İşveren	12	4,6
Kendi hesabına çalışan	9	3,5
Ekonomik durum algısı		
Geliri giderinden çok	67	25,8
Geliri giderine eşit	133	51,2
Geliri giderinden az	60	23,0

Katılımcıların %50'sinin günlük ana öğün sayısının uygun (üç) olmadığı belirlenmiştir. Katılımcıların %48,1'i genellikle, %3,1'i bazen öğün atlamaktadır. Öğün atlayanların %88,8'i öğle öğününü atlamaktadır (n=118). Ara öğün yapma sıklığı %87,3'tür. Ara öğünlerin niteliğine bakıldığında katılımcıların %52,4'ü sağlıklı, %47,6'sı sağlıksız ara öğün tüketmektedir. Katılımcıların %80'i sağlıklı beslendiğini düşünmektedir. Katılımcıların %98,5'i obeziteyi sağlık sorunu olarak görmektedir. Ailede obezite

sıklığı %26,9'dur. Katılımcıların %46,3'ü bazı hafif etkinlikleri her hafta yapmaktadır. Sedanter olma sıklığı %4,4'dir.

Katılımcıların 115'i (%44,2) fazla ağırlıklı, 78'i (%30,0) obezdir. BAA'ya göre katılımcıların %37,7'si kendilerini fazla ağırlıklı, %2,3'ü obez olarak algılamaktadır. BKİ ile karşılaştırıldığında katılımcıların %63,1'i yanlış; %61,2'si düşük BAA'ya sahiptir (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların obezite ve beden ağırlığı algısına ilişkin özellikleri

Özellik	n	%
Ölçülen BKİ grupları (n=260)		
Zayıf (18,49 ve altı)	2	0,8
Normal (18,50-24,99)	65	25,0
Fazla ağırlıklı (25,00-29,99)	115	44,2
Obez (30,00 ve üzeri)	78	30,0
Beden ağırlığı algısı grupları (n=260)		
Zayıf	16	6,2
Normal	140	53,8
Fazla ağırlıklı	98	37,7
Obez	6	2,3
Beden ağırlığı algısı uygunluğu (n=260)		
Yanlış	164	63,1
Doğru	96	36,9
Beden ağırlığı algısı (n=260)		
Düşük	159	61,2
Aynı	96	36,9
Yüksek	5	1,9

BAA ile BKİ arasındaki tutarlılık düzeyi çok zayıftır (Kappa=0,088). Çalışmaya katılan fazla ağırlıklı yaşlıların %36,5'i kendini fazla ağırlıklı olarak değerlendirirken, obez bireylerin ancak %7,7'si kendini obez olarak değerlendirmektedir. Obez yaşlıların %66,7'si kendini fazla ağırlıklı, %25,6'sı kendini normal olarak görmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların BKİ'sine göre beden ağırlığı algısının değişimi

Özellik	Beden ağırlığı algısı										
	Beden Kütle İndeksi Sınıflaması	Zayıf		Normal		Fazla ağırlıklı		Obez		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Zayıf	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	100	
Normal	14	21,5	47	72,3	4	6,2	0	0,0	65	100	
Fazla ağırlıklı	1	0,9	72	62,6	42	36,5	0	0,0	115	100	
Obez	0	0,0	20	25,6	52	66,7	6	7,7	78	100	
Toplam	16	6,2	140	53,8	98	37,7	6	2,3	260	100	

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre öğrenim durumu, beslenme algısı, fiziksel etkinlik durumu, ara öğün niteliği, emekli olmadan önce yapılan iş, ailede obez varlığı ile obezite varlığı arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Bazı değişkenlerin obezite varlığı ile ilişkisi-Tek değişkenli analiz sonuçları

Özellik	Obezite varlığı		
	Toplam n	Var n (%)	p
Öğrenim durumu			0,040*
Ortaokul ve altı	33	16 (48,5)	
Lise	58	16 (27,6)	
Üniversite ve üzeri	169	46 (27,2)	
Emekli olmadan önce yapılan iş			0,049
Memur/işçi	208	56 (26,9)	
İşveren/kendi hesabına çalışan	21	7 (33,3)	
Çalışmıyor	31	15 (48,4)	
Ara öğün niteliği			0,003
Sağlıklı	119	26(21,8)	
Sağlıksız	108	43 (39,8)	
Genel olarak sağlıklı beslendiğini düşünme			<0,001
Evet	208	51 (24,5)	
Hayır	52	27 (51,9)	
Ailede obez birey varlığı			0,006
Var	70	30 (42,9)	
Yok	190	48 (25,3)	
RAPA 1			0,012
Sedanter ve az etkin	17	5 (29,4)	
Düzenli az etkin hafif etkinlik	121	47 (38,8)	
Düzenli az etkin ve etkin	122	26 (21,3)	

*Eğimde Ki Kare Analizi

LR modeline göre; sağlıksız ara öğün tüketenlerde da hafif etkinlik yapanlarda 2,0 kat (OR=2,05, %95GA=1,06-2,1 kat (OR=2,12, %95GA=1,12-4,02, $p=0,021$), sedanter ya 3,97, $p=0,032$), beslenme algısı sağlıksız olanlarda 2,3 kat

(OR=2,26, %95GA=1,05-4,85, p=0,037) obezite riski anlamlı olarak yüksektir (Tablo 5).

Tablo 5. Bazı değişkenlerin obezite varlığına etkisi- Lojistik Regresyon analizi sonuçları

Özellik (Referans grup)		Obezite var		
		p	OR	%95 GA
Yaş (sürekli)		0,572	0,98	0,92-1,05
Cinsiyet (erkek)	Kadın	0,773	1,14	0,47-2,74
Öğrenim durumu (üniversite ve üzeri)	Lise	0,398	0,70	0,30-1,62
	Ortaokul ve altı	0,590	1,35	0,46-3,96
Yapılan iş (memur-işçi)	İşveren	0,440	1,65	0,46-5,90
	Çalışmıyor	0,176	2,13	0,71-6,34
Ara öğün niteliği (sağlıklı)	Sağlıksız	0,021	2,12	1,12-4,02
Ailede obez birey varlığı (yok)	Var	0,110	1,74	0,88-3,44
Beslenme algısı (sağlıklı)	Sağlıksız	0,037	2,26	1,05-4,85
RAPA* (düzenli az etkin/etkin)	Sedanter/hafif etkinlik	0,032	2,05	1,06-3,97

*RAPA: Rapid Assessment of Physical Activity (Fiziksel Etkinliğin Hızlı Değerlendirmesi)

LR Analizine göre sosyo-demografik değişkenler yanlış BAA'ya sahip olma riskini anlamlı olarak etkilememektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Sosyo-demografik değişkenlerin yanlış beden ağırlığı algısına etkisi- Lojistik Regresyon analizi sonuçları

Özellik (Referans grup)		Yanlış beden ağırlığı algısı		
		p	OR	%95 GA
Yaş (sürekli)		0,777	1,00	0,96-1,06
Cinsiyet (erkek)	Kadın	0,445	0,76	0,37-1,55
Öğrenim durumu (üniversite ve üzeri)	Lise	0,891	1,05	0,55-1,99
	Ortaokul ve altı	0,232	1,96	0,65-5,87
Yapılan iş (memur-işçi)	İşveren	0,358	1,61	0,59-4,41
	Çalışmıyor	0,221	1,99	0,66-6,00
Gelir durumu (geliri giderinden düşük)	Geliri giderine eşit	0,631	0,85	0,43-1,66
	Geliri giderinden yüksek	0,320	0,68	0,32-1,45
Medeni durum (bekâr)	Evli	0,578	0,81	0,39-1,70
Kiminle yaşadığı (yalnız)	Yalnız değil	0,809	0,91	0,43-1,94

TARTIŞMA

Bu çalışmada Ege Üçüncü Yaş Üniversitesindeki 60 yaş ve üzeri bireylerde obezite varlığı, beden ağırlığı algısı ve ilişkili etmenler incelenmiştir. Çalışmamızda BKİ değerine göre yaşlılarda obezite sıklığı toplamda %30,0, kadınlarda %31,4, erkeklerde %24,9; 60-64 yaş arasında

%30,7; 65 yaş ve üzerinde %29,7'dir. Yurt dışında yapılan toplum tabanlı çalışmalarda yaşlı yetişkinlerde obezite sıklığı %11,7-%36,7 arasında değişmektedir (25-29). Türkiye'de yapılan toplum tabanlı ve yerel çalışmalarda obezite sıklığı %24,1-%48,9 arasında değişmektedir (9,12,21,22,30-32).

Çalışmalara katılan katılımcıların yaş aralığının, sosyoekonomik düzeyinin, obezitenin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin (ölçülen BKİ veya beyana göre BKİ) farklı olması, çalışmanın yapıldığı yer ve zamanın değişkenlik göstermesi obezite sıklığındaki farklılıkların nedeni olabilir.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre sağlıklı ara öğün tüketiminin, sedanter olmanın ya da hafif fiziksel etkinlik yapmanın, sağlıklı beslendiğini düşünmenin obezite riskini anlamlı olarak artırdığı belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşam şekli, ekonomik durum algısı, öğün sayısı, ara öğün atlama, atladığı ana öğün, ara öğün yapma, beslenme eğitimi alma, kronik hastalık sayısı ve kullanılan ilaç sayısı ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada LR analizi sonucuna göre; çalışmamızla benzer olarak haftada en az 1 gün yürüyüş yapmanın obez olma riski açısından koruyucu olduğu, medeni durum ve kişinin yalnız yaşama durumunun ise obez olma riskini anlamlı olarak etkilemediği belirlenmiştir (33). Kanada'da toplum tabanlı bir araştırmada çalışmamızla benzer olarak fiziksel inaktivite obezite riskini artırırken çalışmamızdan farklı olarak yaş ilerledikçe obez olma riski azalmakta, erkek cinsiyet, bekâr olma, düşük öğrenim düzeyi, çoklu hastalığa sahip olma, algılanan sağlık durumunun kötü olması obezite için risk oluşturmaktadır (27). Barbados'da yapılan bir çalışmada farklı olarak; kadın cinsiyet, düşük gelir, öğün sayısının 2 olması obezite riskini artırırken, yaş artışı obezite riskini azaltmaktadır. Ayrıca düzenli egzersiz yapma obezite riskini etkilememektedir. Çalışmamızla benzer olarak eğitim durumu, yapılan iş, medeni durum ile obezite varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (34). Çalışma grubunun özellikleri, değişken tanımlamalarının farklı olması farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir.

Tahran'da yapılan çalışmada; daha ileri yaşta olma, kadın olma, hastalık varlığı, yüksek enerjili ve yağdan zengin beslenme, fiziksel aktivitenin düşük olması BKİ, yağ kütle indeksi ve bel çevresinin daha yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır (35). Bizim çalışmamızda vücut kompozisyon analizi, bel çevresi ölçümü yapılmamış ve besin tüketim kaydı alınmamıştır. Bu yüzden obezitenin detaylı incelenmesi kısıtlıdır. İran'da yapılan başka bir

çalışmanın LR modelinde obezite ve fazla ağırlıklı olma bizim çalışmamızdan farklı olarak birlikte incelenmiştir. Cinsiyet, okuryazarlık, ikamet yeri, gelir kaynağı ile obezite ya da fazla ağırlıklı arasında anlamlı ilişkili bulunurken; istihdam durumu, kiminle birlikte yaşadığı ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (25). Brezilya'da yapılan çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, LR analizinde yaş, cinsiyet, öğrenim durumu ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamışken fiziksel olarak inaktif olanlarda olmayanlara göre obezite riski 1,8 kat anlamlı olarak yüksektir (26). Çalışmamızın sonucu genel olarak, fiziksel aktivitenin obeziteye etkisinde literatürle uyumludur. Fakat fiziksel etkinliğin değerlendirilmesinde kullanılan tanı ölçütlerinin çeşitli olması çalışmalar arasında farklılığa neden olabilmektedir. Çalışmamızda sağlıklı beslendiğini düşünenlerde düşünmeyenlere göre obezite riskinin 2,3 kat yüksek olması, bireylerin yeterli ve dengeli beslenmiyor olduklarının farkındalığını göstermektedir.

Çalışmamızda katılımcıların BAA'larına ilişkin özellikleri değerlendirildiğinde; kendi bedeninizi nasıl değerlendiriyorsunuz sorusuna verilen yanıtta göre katılımcıların %2,3'ü kendini obez olarak değerlendirmektedir. Katılımcıların %30'u obez olduğu halde kendini obez olarak görme sıklığı oldukça düşüktür.

Yaşlıların BAA grubu ve ölçümle belirlenen BKİ arasındaki tutarlılık çok düşüktür. Yetişkin kadınlarda yapılan başka bir çalışmada da, BAA ve ölçülen BKİ arasındaki tutarlılık orta düzeydedir (36). Çalışmamızda BAA ve ölçümle belirlenen BKİ arasındaki tutarlılığın düşük olması yaşlıların beden ağırlığı farkındalığının yetersiz olduğunu ve beden ağırlıklarını doğru BKİ sınıflamasına yerleştirmekte güçlük çektiğini göstermektedir. Çalışmamızla benzer olarak Türkiye BAA Araştırması sonucuna göre BKİ ve BAA arasındaki tutarlılık düzeyi zayıftır. Doğru BAA normal ağırlıktaki bireylerde en yüksektir. Obez bireylerin yalnız %25,8'i kendini obez olarak değerlendirmekte ve obez bireylerde yanlış BAA sıklığı en yüksektir (17).

Çalışmamızda katılımcıların toplamda %63,1'i, kadınların %62,9'u, erkeklerin %64'ü yanlış BAA'ya sahiptir. Sosyodemografik değişkenlerle yanlış BAA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca katılımcıların %61,2'si kendini olduğundan daha zayıf

görmektedir yani düşük BAA'ya sahiptir. Bu bulgu, aşırı ağırlıklı ya da obez yetişkinlerin beden ağırlığını olduğundan düşük görme eğiliminde olduğu literatür bilgisinin yaşlılarda da geçerli olduğunu göstermektedir (16,37). Yaşlılarda yanlış BAA sıklığının yüksek olmasının nedeni obeziteyi yaşlanmanın getirdiği doğal bir süreç olarak görmeleri ve ağırlıklarına ilişkin daha az endişe duymaları olabilir.

Türkiye BAA çalışmasında yanlış BAA sıklığı tüm yetişkinlerde %50,3 olup, çalışmamızla benzer olarak 55-64 yaş aralığında %60,9, 65-74 yaş aralığında %62,9, 75 yaş ve üzerinde %62,5'tir (17). Kore'de 20 yaş ve üzeri bireylerde yapılmış çalışmada, 60 yaş ve üzeri bireylerde yanlış BAA sıklığı %63,9'dur. Çalışmamızdan farklı olarak yüksek sosyoekonomik durum, algılanan sağlık durumu, yaş düşük ve yanlış BAA ile ilişkili bulunmuştur (38). Kore'de yetişkinlerde yapılan yanlış BAA %55,8'dir ve katılımcıların %48,9'u düşük, %6,8'i yüksek BAA sahiptir. Her iki cinsiyet için de diğer yaş gruplarına göre 60 yaş ve üzerinde ölçülen BKİ ve BAA arasındaki tutarlılık en düşüktür ve yaş ile düşük BAA arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (39). Beden ağırlığı algısı ve ilişkili risk faktörleri ile ilgili çalışmaların ağırlıklı olarak genç yetişkinlerde yapılmış olmasına, farklı coğrafi bölgelerde yürütülmesine ve toplum tabanlı bir çalışma olup olmamasına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın kesitsel tipte bir araştırma olması nedenselliği ortaya koymakta sınırlılıkları beraberinde getirmiştir. Katılımcılar, Ege Üçüncü Yaş Üniversitesinde eğitim gören 60 yaş ve üzeri genel olarak yükseköğrenim düzeyinde, yaşına göre bağımlılık seviyesi düşük, hayatın içinde aktif, özel bir grubu temsil etmektedir. Bu nedenle çalışma ancak bu gruba genellenebilir. Katılımcı sayısının az olması nedeniyle daha büyük katılımcı gruplarıyla yapılacak geniş çaplı çalışmalar ile yeniden değerlendirme yapmak, daha kesin ve genellenebilir sonuçlara ulaşmada etkili olacaktır. Skolyoz, lordoz, artrit gibi durumlar boy ölçümünü olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Katılımcıların ağırlık ölçümü ders öncesi ya da sonrası bireyin uygun olduğu bir zaman diliminde ölçülebilmıştır, bu durum açken yapılan ölçüm gibi standart olmamıştır. Ege Üçüncü Yaş Üniversitesine resmi kayıtlı 360 öğrenci bulursa da,

yaşlıların tümü çeşitli nedenlerden dolayı derslere aktif katılım gösteremediği için ulaşma oranı hedeflenenden düşüktür. Katılımcıların BAA'sının yalnızca sosyodemografik değişkenlere göre incelenmesi ve sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları gibi özellikleri kişinin beyanına göre alınması da çalışmanın diğer kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Çalışmamızda BAA ve obezite varlığı değerlendirilmesinin yaşlı nüfusta yapılması ve ölçümle belirlenen BKİ'nin kullanılması çalışmamızın güçlü yanlarından. Verinin tek bir araştırmacı tarafından toplanması standardizasyon için önemlidir. Çalışmamız, Üçüncü Yaş Üniversitelerinin literatürde tanınırlığını arttırarak yaygınlaşmasına katkı sağlayabilir

SONUÇ

Obezite Varlığı

Çalışmamızda yaklaşık her üç yaşlıdan birinde obezite görülmektedir. Bu sıklık Ege Üçüncü Yaş Üniversitesi katılımcılarının görece sosyoekonomik düzeyinin daha yüksek olması ve katılımcı yaş sınırının 60 yaş ve üzeri olması nedeniyle Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017 verisine kıyasla düşüktür (12). Gelecekteki çalışmalarda sosyoekonomik özelliğe göre tabakalandırma yapılması önerilir. Obeziteyle savaşında bireylere sağlıklı beslenme alışkanlığı edindirecek ve düzenli fiziksel aktiviteyi sürdürebilir kılacak eğitim verilmeli, gerekli çevresel düzenlemeler ile motivasyon sağlanmalıdır. Ege Üçüncü Yaş Üniversitesi müfredatı bu anlamda gözden geçirilmelidir. Bireylere sağlıklı beslenme alışkanlığı edinebilmeleri için beslenme ile ilgili ders içeriği oluşturulabilir, var olan yemek pişirme sanatı dersi üzerinden sağlıklı yemek pişirme yöntemleri, besin grupları ve içerikleri anlatılabilir.

Beden Ağırlığı Algısı

Çalışmamızda her beş yaşlıdan üçü yanlış BAA'ya sahiptir. Yaşlıların doğru BAA'ya sahip olabilmeleri için bilinçlendirme eğitimleri verilerek farkındalığın oluşturulması da önemlidir. Eğitim esnasında görsel materyallerin kullanımı ile akılda kalıcı mesajlar verilebilir. Özellikle obez yaşlılarda yanlış BAA sıklığının yüksek

olması, doğru algının geliştirilmesi adına bilgilendirilmesi gereken öncelikli grup olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. United Nations. World Population Ageing 2019 (Erişim tarihi: Kasım 2019). Erişim adresi: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
2. Rakıçoğlu, N. Yaşlıda Şişmanlık, Klasmat Matbaacılık, Ankara, 2008.
3. Aslan D, Şengelen M, Bilir N. Yaşlılık döneminde beslenme sorunları ve yaklaşımlar. Geriatri Derneği Eğitim Serisi.2008; 1: 7-14.
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic (No. 894). Geneva, 2000; 6-13.
5. Kyaw TM, Ismail Z, Selamat MI, Nawawi H. Obesity and its associated factors among older adults: MyHEBAT (Malaysian HEalth and Well-Being Assessment) study. Health Sci Rep. 2022; 5:e668.
6. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. Metabolism. 2022;133:155217.
7. Stierman B, Afful J, Carroll MD, et al. National health and nutrition examination survey 2017–March 2020 prepandemic data files development of files and prevalence estimates for selected health outcomes. 2021;158.
8. Rodrigues LC, Canella DS, Claro RM. Time trend of overweight and obesity prevalence among older people in Brazilian State Capitals and the Federal District from 2006 to 2019. Eur J Ageing. 2021;19(3):555-565.
9. Sağlık Bakanlığı. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri çalışması, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
10. Ozkara A, Turgut F, Kanbay M, Selcoki Y, Akcay A. Population-based cardiovascular risk factors in the elderly in Turkey: a cross-sectional survey. Central European Journal of Medicine. 2008; 3(2): 173-178.
11. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle yaşlılar, 2022 (Erişim tarihi: Ocak 2024). Erişim adresi: https://www.tuik.gov.tr/media/announcements/i-statistiklerle_yaslilar_tr.pdf
12. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi. Türkiye beslenme ve sağlık araştırması, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1132, Ankara, 2017.
13. Burns CM, Tijhuis MAR, Seidell JC. The relationship between quality of life and perceived body weight and dieting history in Dutch men and women. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(9): 1386.
14. Dorsey R. R, Eberhardt M. S, Ogden C. L. Racial/ethnic differences in weight perception. Obesity. 2009; 17(4): 790-795.
15. Duncan DT, Wolin KY, Scharoun-Lee M, Ding EL. Weight misperception in relation to weight-related attitudes and behaviors among overweight and obese US adults. Int J Behav Nutr Phys Act. 2011; 8(1): 20.
16. Truesdale KP, Stevens J. Do the obese know they are obese? N C Med J. 2008; 69(3): 188.
17. Karakaya K, Baran E, Tüzün H, Göçmen L, Erata M, Arkan İ ve ark. Türkiye Beden Ağırlığı Algısı Araştırması. Ankara; Sağlık Bakanlığı, Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü, 2012
18. Joh HK, Oh J, Lee HJ, Kawachi I. Gender and socioeconomic status in relation to weight perception and weight control behavior in Korean adults. Obes Facts. 2013; 6(1): 17-27.
19. Tufan I, Sahin S, Zengin MO, Kose MT, Pallauf M, Schulc E. The effect of GeroAtlas60+ Refresher University in preserving individual and community health. Journal of Aging and Long-Term Care. 2018; 1(3): 109-13
20. Sahin S, Kocakoc N, Arayici ME, Baybas BK, Boyacioglu H, Akcicek SF. Evaluation of the quality of life in the university of third age students: a cross-sectional study. Eur Geriatr Med. 2023;14(2):389-396.

21. Şimşek H, Yılmaz S, Meseri R, Ucku R. Obesity prevalence in the elderly and the association between obesity and cardiovascular risks, Turkish Journal of Geriatrics. 2014; 17(1), 15-22.
22. Demirbaş B. 65 yaş ve üstü bireylerde obezitenin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık düzeyine etkisi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2017.
23. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MM. Peer reviewed: the Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. Prev Chronic Dis. 2006; 3(4): 1-8.
24. Çekok FK, Kahraman T, Kalkışım M, Genç A, Keskinoglu P. Cross-cultural adaptation and psychometric study of the Turkish version of the Rapid Assessment of Physical Activity. Geriatr Gerontol. Int 2017;17(11):1837-42.
25. Nematy M, Sakhdari A, Ahmadi-Moghaddam P, Aliabadi M, Kimiagar M, Ilaty AA, et al. Prevalence of obesity and its association with socioeconomic factors in elderly Iranians from Razavi-Khorasan province. Scientific World Journal. 2009; 9: 1286-93.
26. Barreto SM, Passos V, Lima-Costa MFF. Obesity and underweight among Brazilian elderly: the Bambuí Health and Aging Study. Cad Saude Publica. 2003; 19: 605-12.
27. Kaplan MS, Huguet N, Newsom JT, McFarland BH, Lindsay J. Prevalence and correlates of overweight and obesity among older adults: findings from the Canadian National Population Health Survey. J Gerontol A Biol Sci Med Sci; 58(11): M1018-M1030.
28. Ruiz-Arregui L, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A. Prevalence of self-reported overweight-obesity and its association with socioeconomic and health factors among older Mexican adults. Salud Publica Mex. 2007; 49(4): 482-87.
29. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. Obes Res. 2004; 12(4): 710-15
30. Vural BK, Zencir G, İnci H. Üç Farklı Yerleşim Alanında Yaşlıların Beslenme Durumunun İncelenmesi. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2018; 3(2): 1-7.
31. Şahin H, Çiçek B, Yılmaz M, Ongan D, Kaya N, İnanç N. Kayseri ilinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireylerde beslenme durumu ve yaşam kalitesinin saptanması. Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi. 2013; 16(3):322-29
32. Özdemir L, Koçoğlu G, Sümer H, Nur N, Polat H, Aker A ve ark. Sivas il merkezinde yaşlı nüfusta bazı kronik hastalıkların prevalansı ve risk faktörleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2005; 27(3): 89-94.
33. Hajek A, Lehnert T, Ernst A, Lange C, Wiese B, Prokein J, et al. Prevalence and determinants of overweight and obesity in old age in Germany. BMC Geriatr. 2015; 15(1): 83.
34. Carter AO, Hambleton IR, Broome HL, Fraser HS, Hennis AJ. Prevalence and risk factors associated with obesity in the elderly in Barbados. J Aging Health. 2006; 18(2): 240-58.
35. Zeinali F, Habibi N, Samadi M, Azam K, Djafarian K. Relation between lifestyle and socio-demographic factors and body composition among the elderly. Glob J Health Sci. 2016; 8(8): 172.
36. Okyay P, Uçku R. İzmir'de kentsel bir bölgedeki doğurgan çağdaki kadınlarda şişmanlık prevalansı ve risk faktörleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 3(3): 5-12.
37. Xu BY, Zhang YH, Ma WJ, Xu YJ, Song XL, Nie SP, et al. Prevalence regarding weight misperception and related influencing factors among residents in Guangdong province. Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi. 2011; 32(10): 964-68
38. Shin HY, Hwang HJ, Kim J. Body Misperception and Its Associated Factors among Cancer Survivors in Korea. Asian Pac J Cancer Prev: APJCP. 2017; 18(10): 2649.

39. Boo S. Misperception of body weight and associated factors. *Nurs Health Sci.* 2014; 16(4): 468-75.

Evaluation of the Basic Life Support Training Provided to Search and Rescue Staff

ARAMA VE KURTARMA PERSONELİNE VERİLEN TEMEL YAŞAM DESTEĞİ EĞİTİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sevda DEMİRÖZ YILDIRIM¹, Mustafa Cem TÜRKMEN², Kader DEMİRÖZ³

¹Amasya University, Sabuncuoğlu Şerefeddin Health Services Vocational School, First and Emergency Aid Program, Amasya, Türkiye

²Amasya University, Sabuncuoğlu Şerefeddin Health Services Vocational School, Therapy and Rehabilitation Program, Amasya, Türkiye

³Artvin Çoruh University, Faculty of Health Sciences, Emergency and Disaster Management Department, Artvin, Türkiye

ABSTRACT

Background: This research aimed to assess the effect of theoretical and practical Basic Life Support training on the knowledge level of research and rescue staff who encounters lots of wounded people during their work.

Materials and Methods: Random pre-test - post-test control group pattern was used in the research. Thirty of the participants were untrained and they were selected for the experiment group whereas the other 30 with previous training were placed in the control group. Once all the participants were pre-evaluated, the experiment group received a 315-minute training. Then, both groups were taken through a post-test evaluation.

Results: It was found that the differences between the experimental group's Basic Life Support (BLS) knowledge level and the assessment scale of the post-test and the pre-test were significantly higher than the differences between the control group's post-test and the pre-test results ($p<0.001$). It is determined that the experiment group had significantly higher differences between pre-test and post-test results in all parameters except for adult, compression success rate, number of presses per minute and adult and pediatric CPR cycle rate ($p<0.05$). It is determined that the experiment group, compared to the control group, had significantly higher differences between pre-test and post-test results in all parameters except for adult, compression success rate, number of presses per minute and adult and pediatric CPR cycle rate ($p<0.05$).

Conclusions: It has been found that the training given to search and rescue staff is effective in increasing the knowledge levels of the participants. It is seen that the participants experienced a significant rise in their knowledge level, especially in terms of pediatric training.

Keywords: Basic Life Support, Disaster Management, Disaster Medicine, Health Education, Search and Rescue Staff.

Sevda DEMİRÖZ YILDIRIM

Amasya University, Sabuncuoğlu
Şerefeddin Health Services Vocational
School, First and Emergency Aid Program
Amasya, Türkiye

E-posta: demirozsevda@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0279-4241>

ÖZ

Amaç: Araştırma çok sayıda yaralı ile karşılaşan arama ve kurtarma personeline verilen teorik ve pratik Temel Yaşam Desteği (TYD) eğitimlerinin bilgi düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada deneysel araştırma yöntemlerinden rastlantısal ön test-son test kontrol gruplu desen kullanılmıştır. Eğitim alan 30 deney ve eğitim almayan 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 arama ve kurtarma personeli katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların tamamına ön test değerlendirilmesi yapılmasının ardından deney grubuna 315 dakika eğitim verildikten sonra her iki grubun son test değerlendirmeleri yapılmıştır.

Bulgular: Deney grubu TYD Bilgi Düzeyi ve Değerlendirme Ölçeği son test ile ön test farklarının, kontrol grubu son test ile ön test farklarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Yetişkin; kompresyon başarı oranı yüzdesi, dakikadaki bası sayısı ile yetişkin ve pediatrik CPR döngü başarıları parametreleri dışındaki tüm parametrelerdeki son test ile ön test farklarının deney grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yetişkin; kompresyon başarı oranı yüzdesi, dakikadaki bası sayısı ile yetişkin ve pediatrik CPR döngü başarıları parametreleri dışındaki tüm parametrelerdeki son test ile ön test farklarının deney grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Arama ve kurtarma personeline verilen TYD eğitiminin katılımcıların bilgi düzeylerini arttırmada etkili olduğu tespit edilmiştir. Eğitim grubundaki katılımcılarda özellikle pediatrik eğitim düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Afet Yönetimi, Afet Tıbbı, Sağlık Eğitimi, Arama Kurtarma Personeli, Kardiyopulmoner resüsitasyon, Temel Yaşam Desteği.

The destruction caused by disasters and emergencies is ever-increasing (1-2). Preparation and harm reduction activities are important in reducing the damages caused by the large number of disasters and emergencies that occur. The effective application of risk management procedures contributes to the disaster resilience. Therefore, the preparation and risk reduction efforts which are parts of risk management processes for disaster and emergency plans are now being much more prioritized (3-4). One of the activities included in these efforts is the training of disaster and emergency response staff. The training of staff that will work during disasters and emergencies not only reduces the damages of those incidents but also contributes to the social and national resilience.

Search and rescue staff who is on duty during disasters and emergencies meet with many injured people. The health industry becoming incapacitated upon

disasters/emergencies, the challenges of reaching to the location of these events, the fact that those locations are not safe upon the incidents sometimes inhibits or limits the health staff from reaching out. Therefore, search and rescue teams have to perform life-saving actions as soon as they reach to the wounded people at the site of these incidents.

These first aid interventions performed at the site of disasters/emergencies have a critical role in decreasing the mortality rates. For instance, in Pakistan, where disasters occur frequently and devastatingly, 50.000 people lost their lives in the earthquake that happened in 2010. The roads were damaged badly and there was no access to villages due to landslides blocking the roads. The health staff could not go to regions affected by the earthquake for 3-4 days and this caused the fatality rate to rise even more (5). The studies conducted reveal that 25 to 50% of the lost lives at earthquake sites in various parts of the world could

have been saved with first aid actions at the sites of the disasters (6). It is undeniable that early and accurate first aid interventions are very important in cases of disasters, but it is also very important that search and rescue teams can perform first aid. The acting team members during times of disasters and emergencies having high levels of medical knowledge and skills significantly contributes to the lowering of mortality and morbidity rates (7).

One of the most important first aid actions that search and rescue staff must apply after disasters and during emergencies is the Basic Life Support (BLS). BLS includes early detection of a patient/wounded whose heart has stopped, the activation of the emergency health system, early cardiopulmonary resuscitation (CPR) and early defibrillation applications with an automatic external defibrillator (AED) (8–10). The earlier the BLS procedure is accurately applied to an arrested heart, the better rates of survival (11–13). BLS is extremely important for decreasing the mortality and morbidity rates and therefore every individual in a society (14) and every member of staff that is to help out during disasters and emergencies should be trained on BLS. Many studies conducted on different groups reveal that BLS theory and practice-based training increase the knowledge and skill levels of individuals (5,15–17).

In the literature, there are studies on BLS training given to other professional groups using different methods. This study aims to assess the effect of BLS training on search and rescue team members and their levels of knowledge. This study is unique in that it constitutes one of the few studies in the world and in Turkey in terms of evaluating the theoretical and practical training offered to search and rescue team members.

Our study is completely different from other studies in terms of its sample, simulation-supported training process and the fact that the trainings cover both pediatric and adult groups together.

METHODS

The population of this study is composed of search and rescue team members in Amasya's city center. Power analysis was performed with the G*Power Version 3.1.9.4 program to calculate the sample size. Considering a study in the literature (18) in which measurement parameter

(compression rate) like the planned study were evaluated, an effect size of 0.70 is expected. As a result of the calculation, it was calculated that the number of participants required to obtain an effect of 0.70, significance at the level of 0.05 and power at the level of 0.80 was a total of 52 people, 26 people in the control and training groups. This study did not use the sample selection method and aimed to reach out to the whole population of the study. Except for the staff who was on annual leave and members currently on duty elsewhere, 60 members of search and rescue teams participated in this study. Random pre-test - post-test control group pattern was used in this research. In the study, an experimental group (30 people) and a control group (30 people) were formed by using a computer sampling program (<https://www.randomizer.org/>) with simple random sampling method. Theoretical and practical BLS training was provided to the search and rescue staff in the experimental group. The participants of the training were divided into groups of five. Theoretical part of the training lasted for 135 minutes (3x45 min) and practice-based part of the training took 180 minutes (4x45 min). Theoretical training covered the evaluation of the site of the incident and the patient, diagnosis of cardiac and respiratory arrest, activation of the emergency health system and steps of CPR. The practical part of the training was conducted on Laerdal Resusci Anne® (Pediatric-Little Junior QCPR Adult-Little Anne QCPR) manikins.

Permits were collected from the Ethics Committee of the University of Amasya (permit No: E-76988455-050.01.04-82464) and the Municipality of Amasya (permit No: E-98128674-622.01-358) to conduct this study. In addition, the participants of this study were given information about the study and their oral and written informed consents were gathered.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 23.0 package program. The suitability of the variables to the normal distribution was examined by visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov Shapiro-Wilk tests).

Descriptive analyses were given with mean-standard deviation for continuous variables and number-percentage values were used for ordinal and nominal variables. In the instances where experiment group was compared to the control group based on demographic

features, Independent Samples t Test (age variant), Chi-Square Test and Fisher's Exact Test were utilized. The 2×2 mixed design ANOVA test was used to compare the pre-test and post-test data of the experimental and control groups. The cases with a 95% trust interval below $p=0.05$ were statistically significant results.

Data Collection Tools

Research data was collected by Personal Data Collection Form, The Basic Life Support Knowledge Level Form, Basic Life Support Assessment Scale and Laerdal Resusci Anne® CPR manikins.

Personal Data Collection Form

The "Personal Data Collection Form" was prepared by the researchers to determine some identifying information regarding Basic Life Support based on the sociodemographic characteristics of the participants. The form includes questions about the participant's age, educational and professional background. There are also questions on whether there was any need for the application of BLS and if yes, what kind of actions were taken.

Basic Life Support Knowledge Level Form

The Basic Life Support Knowledge Level Form was created based on the information contained in the European Resuscitation Council 2015 (ERC) guide prepared for the researchers looking for determining the participants' level of knowledge about Basic Life Support. The 30-item draft survey form was sent to 11 experts asking them to share their opinions. The objective was to create a survey of 20 questions in line with expert opinions. Once the survey that composed of 30 questions was sent for review by experts, Lawshe (1975) Scope Validity Index (SVI) for each question and the unity of the survey was calculated. The critical values of Scope Validity Index for 11 experts were taken from Ayre and Scally (2014). According to these researchers, the critical value was determined as 0.64. As a result of the scope validity analyses conducted, the SVI values of the survey consisting of 30 items vary between 0.81 and 1.00. In addition, the SVI value of the entire draft survey is calculated to be 0.96. Since the scope validity value of each item was above the critical value, the 20 items with the highest SVI value were selected for the final version of the survey.

The form is comprised of 20 questions regarding the application standards of adult and pediatric Basic Life Support. The correct answers on this Basic Life Support Knowledge Level Form are equal to "1" point and the wrong ones are equal to "0" points. The form was applied to the participants as a pre-test and post-test to evaluate the change in the knowledge level of the team members of search and rescue staff created upon training.

Basic Life Support Assessment Scale

A Basic Life Support Assessment Scale containing steps for the initial evaluation of the patient and the initiation process of BLS has been prepared by the researchers. The Scale allows the researchers to assess the BLS provider's accurate application of the following steps: evaluation of the site of the event/safe approach, checking of the patient's consciousness, asking/calling for help, unblocking the airway, evaluation of breathing and starting to perform the BLS. If all the skills are accurately performed, the participant scores 15 points. Participants were given a total of two minutes to evaluate the patient and start the BLS. Meanwhile, the attempts of the participants were simultaneously assessed by three different researchers based on the steps given on the Scale.

CPR Application

CPR pre-test and post-test application assessments were performed using Laerdal Resusci Anne® manikins. All pediatric and adult CPR assessments were performed separately on Laerdal Resusci Anne® (Little Junior QCPR, Little Anne QCPR) manikins connected to a tablet running the Laerdal QCPR Skill Reporting system. Laerdal QCPR is a real-time feedback software that can be connected wirelessly to a training manikin and measure the quality of CPR. The software recorded the following variants using the CPR mode: compression success rate (%), decompression success rate (%), cardiopulmonary resuscitation success rate (%), compression per minute success rate (%), press per minute success rate (%), ventilation success rate (%), CPR cycle success and CPR overall success rate (%), average compression depth (mm). The measurements adhered to the 2015 European Resuscitation Council guidelines. The software gives simultaneous feedback as the participant applies the procedure and their score is calculated once the procedure is complete. All the participants both in the training and the

control groups were asked to perform one-minute-long CPRs on manikins before the training. The training group redid the CPR after they received the training, and the control group was asked to re-perform the CPR

independent of training and data regarding the quality of these CPRs were gathered. Figure 1-2 shows the CPR Application pre-test and post-test results of one of the participants in the experiment group.

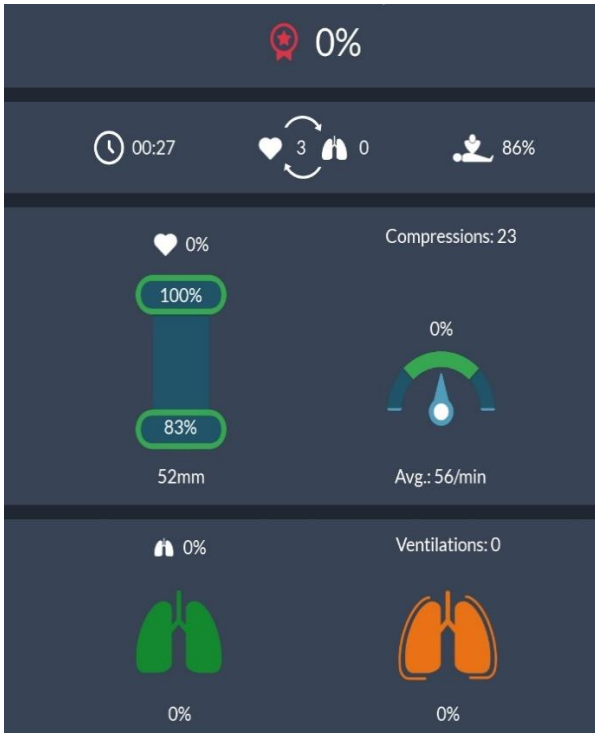


Fig. 1. CPR Application pre-test results

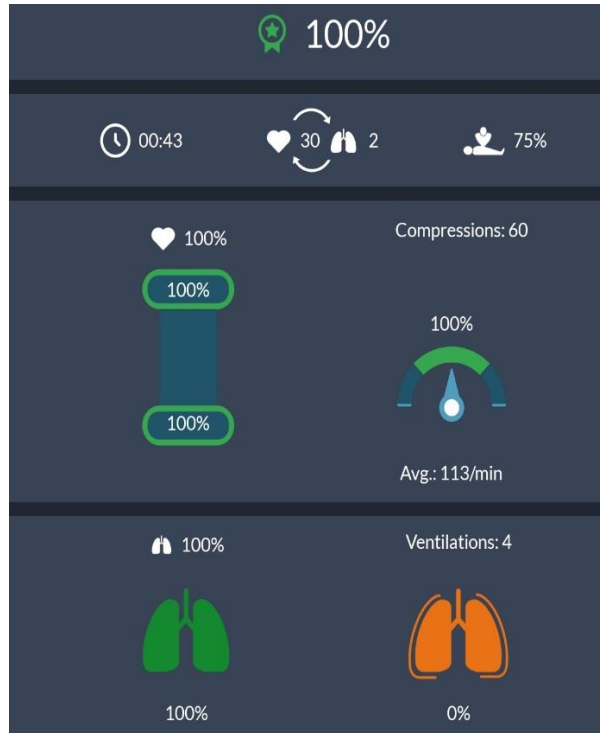


Fig. 2. CPR Application post-test results

RESULTS

A total of 60 male individuals participated in the study for the experiment (n=30) and control groups (n=30). There was no significant difference found between the individuals in the training group and control group in terms of demographic characteristics ($p>0.05$). The demographic information of the participants is given on Table 1.

Table 1 Demographic Characteristics of the Participants

	EXPERIMENT GROUP (n=30) n (%) or Mean (SD)	CONTROL GROUP (n=30) n (%) or Mean (SD)	p
Age	35.93 (11.04)	41.50 (11.33)	0.059 ^α
Level of Education			
- Elementary School	7 (23.3%)	6 (20.0%)	0.325 ^β
- High School	13 (43.3%)	8 (26.7%)	
- Associate degree	8 (26.7%)	10 (33.3%)	
- Bachelor's Degree	2 (6.7%)	6 (20.0%)	
Institution			
Fire Department of Amasya Municipality	21 (70%)	22 (73.3%)	0.774 [¶]
Provincial AFAD of Amasya	9 (30%)	8 (26.7%)	
Profession			
- Search and Rescue Technician (Vocational school graduate)	8 (26.7%)	9 (30%)	0.117 ^β
- Search and Rescue Technician (Associate degree graduate)	2 (6.7%)	-	
- Fireman	16 (53.3%)	21 (70%)	
- Fire Department Chief	2 (6.7%)	-	
- Manager	2 (6.7%)	-	
- (Unspecified)	-	-	
Years of Professional Experience			
- 1 - 5 years	15 (50%)	7 (23.3%)	0.091 [¶]
- 6 - 10 years	7 (23.3%)	9 (30%)	
- 11 years and more	8 (26.7%)	14 (46.7%)	
BLS-trained			
- Yes (Training Providing Organization)			0.511 ^β
○ Formal Education	4 (13.3%)	3 (10%)	
○ In-Service Training	6 (20%)	6 (20%)	
○ City Directorate of Health	10 (33.3%)	15 (50%)	
○ Formal Education+ Private Training Course	-	1 (3.3%)	
○ In-service Training + Private Training Course	3 (10%)	-	
○ In-service Training + City Directorate of Health	1 (3.3%)	1 (3.3%)	
- No	6 (20%)	4 (13.3%)	
Encounters with and Individual Needing CPR			
- Yes			0.757 ^β
○ I called 112 (Emergency line like 911)	5 (16.7%)	4 (13.3%)	
○ I did CPR	2 (6.7%)	1 (3.3%)	
○ I made no attempts	2 (6.7%)	1 (3.3%)	
○ Rescue breathing +CPR	1 (3.3%)	1 (3.3%)	
○ Rescue breathing + CPR + I called 112	2 (6.7%)	-	
○ I called 112 + I did CPR	-	1 (3.3%)	
- No	18 (60%)	22 (73.3%)	
Having Knowledge and Skills About BLS.			
- Yes	8 (26.7%)	9 (30%)	0.869 ^β

- No	3 (10%)	4 (13.3%)	
- Partly	19 (63.3%)	17 (56.7%)	
Willingness to Receive Training			
- Yes	30 (100%)	27 (90%)	0.237 ^β
- No	-	3 (10%)	

p^α: Independent samples t test, p^β: Fisher's Exact Test, p^γ: Chi-Square Test. Statistical significance was determined as p<0.05.

The 2x2 mixed design ANOVA test revealed a significant timexgroup interaction effect for knowledge of BLS (score), BLS assessment scale (score), decompression success rate (%), cardiopulmonary resuscitation success rate (%), ventilation success rate (%), CPR overall success rate (%), compression depth (mm) parameters in adults. The 2x2 mixed design ANOVA test revealed a significant timexgroup interaction effect for compression success rate (%), decompression success rate (%), cardiopulmonary resuscitation success rate (%), compression per minute success rate (%), number of compression (min), ventilation success rate (%), CPR overall success rate (%), compression depth (mm) parameters in children (Table 2).

Table 2 Comparison of pre-test and post-test data of experimental and control groups

	EXPERIMENTAL GROUP		P	CONTROL GROUP		P	Time Effect P	Time×Group Effect P	
	Pre-Test	Post-test		Pre-Test	Post-test				
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)				
Knowledge of BLS (score)	10.50 (2.74)	16.67 (3.02)	<0.001	10.30 (2.17)	10.53 (2.27)	0.589	<0.001	<0.001	
BLS Assessment Scale (score)	5.87 (3.53)	13.20 (2.28)	<0.001	5.27 (3.02)	5.73 (3.48)	0.440	<0.001	<0.001	
ADULT	Compression Success Rate (%)	86.37 (27.10)	91.67 (12.28)	0.277	82.80 (32.39)	79.40 (33.21)	0.484	0.782	0.207
	Decompression Success Rate (%)	66.87 (41.85)	99.73 (0.83)	<0.001	74.50 (39.62)	84.43 (32.25)	0.144	<0.001	0.019
	Cardiopulmonary Resuscitation Success Rate (%)	43.03 (38.25)	92.73 (11.11)	<0.001	34.33 (37.37)	46.60 (40.76)	0.066	<0.001	<0.001
	Compression Per Minute Success Rate (%)	24.90 (33.03)	62.83 (37.98)	<0.001	14.80 (23.75)	33.17 (34.73)	0.016	<0.001	0.068
	Number of Compression (min)	99.73 (36.02)	107.90 (10.57)	0.178	98.07 (27.03)	106.87 (29.23)	0.147	0.050	0.941
	Ventilation Success Rate (%)	17.60 (29.10)	90.57 (16.20)	<0.001	19.47 (30.30)	32.27 (41.31)	0.069	<0.001	<0.001
	CPR Cycle Success	65.07 (25.29)	73.30 (7.38)	0.058	58.07 (29.10)	60.03 (23.43)	0.646	0.095	0.302
	CPR Overall Success Rate (%)	33.40 (27.84)	92.00 (7.83)	<0.001	26.93 (26.18)	37.23 (29.15)	0.031	<0.001	<0.001
	Compression Depth (mm)	45.20 (13.41)	53.33 (2.66)	0.001	44.13 (11.66)	43.97 (10.90)	0.942	0.017	0.013
CHILD	Compression Success Rate (%)	59.17 (41.23)	81.33 (22.66)	0.001	57.37 (41.60)	55.67 (42.71)	0.785	0.023	0.009
	Decompression Success Rate (%)	29.23 (39.43)	98.40 (6.74)	<0.001	30.67 (43.18)	53.83 (48.04)	0.006	<0.001	<0.001
	Cardiopulmonary Resuscitation Success Rate (%)	20.33 (30.21)	62.60 (44.39)	<0.001	18.97 (29.82)	20.37 (33.55)	0.844	<0.001	<0.001
	Compression Per Minute Success Rate (%)	18.40 (30.73)	61.47 (34.36)	<0.001	15.63 (27.90)	24.03 (32.94)	0.316	<0.001	0.005
	Number of Compression (min)	70.87 (41.52)	107.70 (11.75)	<0.001	77.43 (34.61)	90.10 (39.60)	0.073	<0.001	0.017
	Ventilation Success Rate (%)	25.27 (37.13)	87.57 (20.00)	<0.001	28.53 (38.13)	35.50 (41.38)	0.371	<0.001	<0.001
	CPR Cycle Success	63.97 (25.79)	65.77 (11.21)	0.669	55.37 (26.77)	49.73 (22.85)	0.183	0.520	0.214
	CPR Overall Success Rate (%)	20.10 (21.72)	87.00 (15.18)	<0.001	16.30 (18.18)	20.10 (21.57)	0.337	<0.001	<0.001
	Compression Depth (mm)	42.80 (7.50)	48.13 (5.85)	0.011	42.20 (6.49)	39.97 (11.16)	0.278	0.286	0.011

SD: Standard deviation min: minute, mm: millimeter, BLS Basic Life Support, CPR Cardiopulmonary Resuscitation. Significant different to timexgroup effect p<0.05. Statistical significance was determined as p<0.05.

It was observed that BLS level of knowledge and BLS assessment scale post-test scores were significantly higher than the pre-test scores ($p < 0.001$). Individuals included in the BLS training group were found to have significantly higher post-test scores of adult decompression success rate, cardiopulmonary resuscitation success rate, compression per minute success rate, ventilation success rate, and CPR overall success rate parameters than pre-test scores ($p < 0.001$). The individuals who received basic life support training in the experiment group has significantly higher adult compression depth parameter post-test scores compared to their pre-tests ($p = 0.001$). Individuals included in the experiment group were found to have significantly

higher post-test scores of pediatric decompression success rate, cardiopulmonary resuscitation success rate, number of compressions, compression per minute success rate, ventilation success rate, and CPR overall success rate parameters than pre-test scores ($p < 0.001$). Pediatric post-test scores of compression success rate ($p = 0.001$) and compression depth ($p = 0.011$) parameters of the individuals in the experimental group were found to be significantly higher than the pre-test scores of the same parameters. There was no significant difference detected between the post-test and pre-test scores of adult compression success rate, number of compressions, and adult and pediatric CPR cycle success parameters ($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 3-4).

Fig. 3. Rate and depth of chest compressions in adults

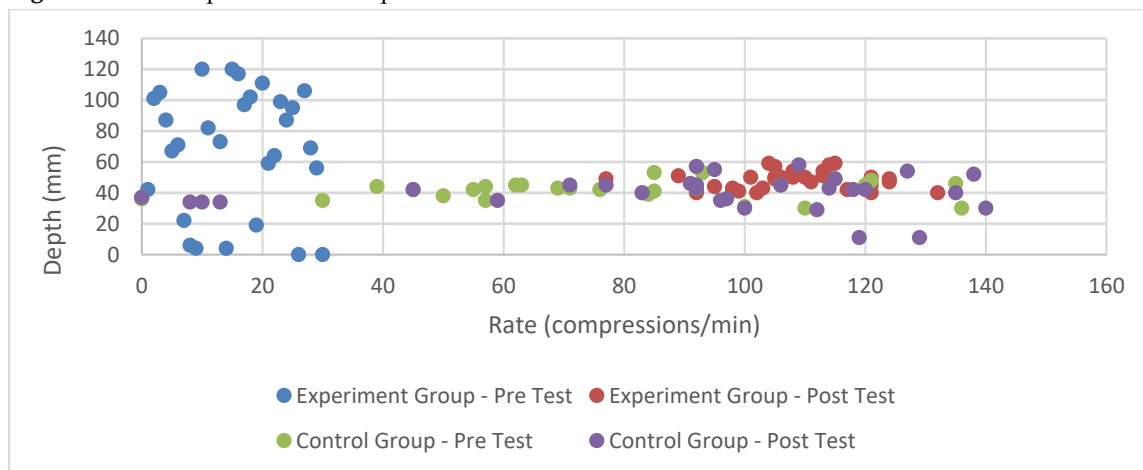
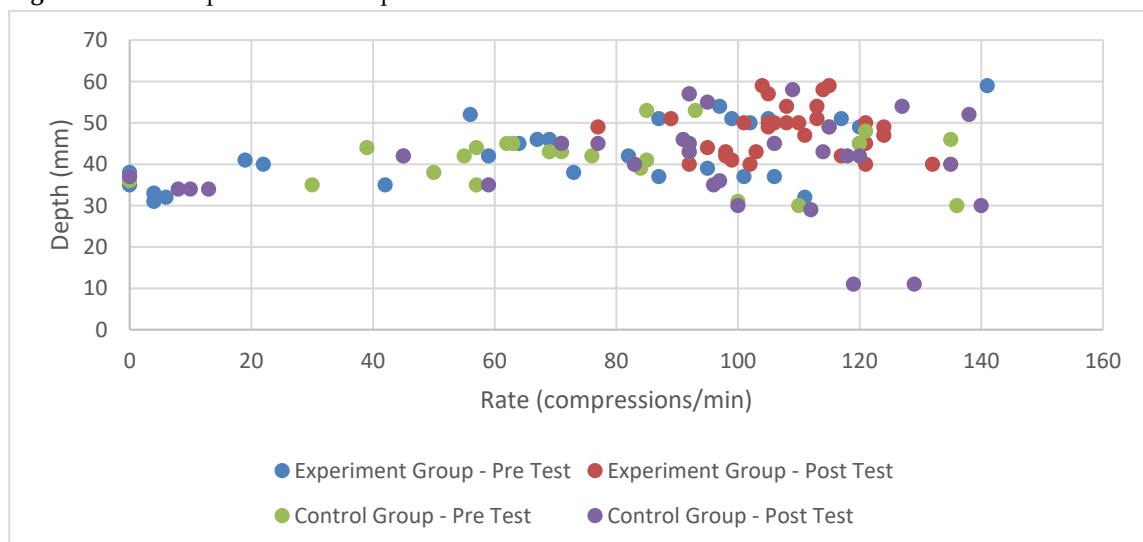


Fig. 4. Rate and depth of chest compressions in children



There was no significant difference between the pre and post test scores of the BLS knowledge level and BLS assessment scale of the individuals in the control group ($p>0.05$). Compression per minute success rate ($p=0.016$), CPR overall success rate ($p=0.031$) in adults and pediatric decompression success rate ($p=0.006$) parameters of control group have significantly higher post-test scores compared to their pre-test scores. The other CPR application parameters of individuals in the control group did not show any significant difference between pre and post-test scores ($p>0.05$) (Table 2, Fig. 3-4).

DISCUSSION

Due to the magnitude of the destruction caused by disasters, resources may be left insufficient. In disasters where many injuries occur, early and accurate first aid interventions to the injured are among the factors that increase survival rates. Search and rescue teams are one of the professional teams that play a role in the first intervention efforts right after disasters and therefore, their correct and fast first aid actions are vital. Even though search and rescue staff are not a part of the professional medical staff, they encounter with a lot of injured at the site of the incident as a first intervention team and that is why they have a high probability of applying BLS procedures (21). First aid procedure is also among the procedures that search, and rescue teams need to execute (22). However, due to the lack of information regarding the BLS procedures which play a significant role in first aid procedures or its misapplication, unfortunately the rate of survival upon a cardiac arrest outside a hospital is low (23–25). To increase the rate of survival upon a cardiac arrest outside a hospital, the BLS knowledge and skills of individuals have to be developed (26-27). And to develop these, the interaction between the trainer and trainees during a BLS training play a crucial role in creating behavioral change (28). Learning and maintaining the CPR skills are crucial for it affects the survival rates of cardiac arrest patients (29). To be successful in a BLS performance that encompasses CPR, it is very important to train the related professions. BLS training is an essential parameter contributing to the development of skills and increasing the knowledge levels of individuals. In our research, there has been a significant rise in the knowledge and skill levels of

the experiment group which got BLS training. The studies show that the fire department staff who were trained on BLS can performs CPRs as good as a paramedic working in an ambulance (30).

Previous research show that search and rescue teams are among the professional groups that have lower levels of information regarding BLS (21). The result of this research show that search and rescue staff's pre-test knowledge and skill levels regarding BLS are low. The majority of participants had low pre-test scores even though they had previous BLS training. We think that the reason for this is that these pieces of training did not include any practice sessions. Participants frequently stated that their training was only theory based. This research proves that participants observe a rise in their BLS knowledge and skill levels upon training on CPR manikins. The use of CPR training manikins and supporting the BLS training with practice sessions increases the knowledge and skill levels of participants. In the study done by Davies and Gould with nurses (2000), the experiment group which practiced on manikins had significantly higher post-test scores ($p<0.05$) than the control group which did not do any practice on manikins. In a study carried out by Özzeybek and their colleagues (2002) with medical faculty students, upon training on CPR manikins, students' written exam scores rose from 6.6 ± 5.7 to 53.8 ± 11.2 and their scores for application/practice on manikins rose from 31.9 ± 14.06 to 95.2 ± 4.7 . In a similar study of López (2018) done with teachers being trained on BLS using manikins, the participants' success rate of BLS went from 1.2% to 46%. In another study done on medical students, there were two groups and one of them had a standard CPR training whereas the other group went through a simulative training. And the second group's skill levels were higher than the group which got the traditional training (34). As a result of this research and these other studies within the field, it is defined that supporting theory-based BLS training with practice-based sessions increases the knowledge and skill levels of participants. The practice sessions contribute to the permanence of the newly acquired skill. In a study conducted before, two different groups which were trained through the traditional method and a practice-based chest compression method was called in again to remeasure their skill levels three months post-

training and the group which applied the methods demonstrated higher levels of skillfulness (18)].

Another reason for the participants having low pre-test scores even though they had prior training is thought to be the lack of constant repetition after training. During this research, the participants stated that they took the BLS training only once in their lives, and it was not covered in depth among other first-aid training pieces. The pieces of training having a repetitive, on-going nature can have an increasing effect on the success of its application. In a study done by Anderson and their colleagues, monthly training done on a manikin with a real-time visual feedback mechanism proved to be much more effective compared to training done every three, six or twelve months (35); whereas other studies suggest that BLS training should be repeated every 6 or 7 months (36-37). Staff who is not a part of a medical team is expected to have much more positive outcomes on their CPR and OED performance in case they get repetitive training within one-year interval rather than they only receive a single piece of training once and for all (38). In Cho and Kim's study with police officers, it was determined that traditional CPR training with only chest compression demonstration offered to two different groups provided an increase in CPR quality in both groups, but the level of CPR success decreased for both groups three months after this training (18).

As a result of the theoretical and practical training given to the experimental group in the research, there was a significant difference in the knowledge and skill levels of the search and rescue staff in this group compared to the control group. BLS training given in line with the results of this research and other studies of the literature is expected to contribute to the increase in knowledge and skill levels of individuals which in turn will increase the survival rates.

Limitations

This research includes the search and rescue staff working in the city center of Amasya. Therefore, all the data gathered in this study cannot be generalized to all search and rescue teams. The early defibrillation process done with an automatic external defibrillator (OED) which is one of the steps of BLS procedure could not be included in the research because there were no available devices to use.

CONCLUSION

Our results reveal that the theoretical and manikin-supported training given to the search and rescue staff who encounters and treats many injured people lead to an increase in their knowledge and skill levels. Within the framework of these results, it is believed that by ensuring the continuity of BLS training and making them a mandatory part of in-service training, the staff will be better prepared with an increase in the knowledge and skill levels, and this will contribute to the resilience to emergencies and disasters. In future studies, it is thought that research should be conducted to reveal the permanence of BLS skills with repetitive trainings.

Funding

This work was supported by Amasya University Scientific Research Coordination Unit (Grant numbers FMB-BAP 22-0562).

Author contribution

The study was conceived by Sevda Demiröz Yıldırım; funding acquisition and project administration, Sevda Demiröz Yıldırım; data collecting; Sevda Demiröz Yıldırım, Kader Demiröz; analyzing data, Sevda Demiröz Yıldırım, Mustafa Cem Türkmen; writing—original draft, Sevda Demiröz Yıldırım, Kader Demiröz; writing—review & editing, Sevda Demiröz Yıldırım, Mustafa Cem Türkmen, Kader Demiröz. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics statement

Permits were collected from the Ethics Committee of the University of Amasya (permit No: E-76988455-050.01.04-82464) and the Municipality of Amasya (permit No: E-98128674-622.01-358) to conduct this study. In addition, the participants of this study were given information about the study and their oral and written informed consents were gathered.

Credit authorship contribution statement

Sevda Demiröz Yıldırım: funding acquisition, investigation, writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis, data curation, conceptualization, writing – review and editing. Mustafa Cem Türkmen: analyzing data, writing – original draft, validation. Kader Demiröz: data curation, investigation, analyzing data.

REFERENCES

1. CRED, 2022 Disasters in Numbers, 2023. https://cred.be/sites/default/files/2022_EMDAT_report.pdf (accessed April 1, 2023).
2. CRED, 2021 Disasters in numbers, 2022. https://cred.be/sites/default/files/2021_EMDAT_report.pdf (accessed October 7, 2022).
3. UNISDR, Hyogo Framework for Action 2005-2015: Building the Resilience of Nations and Communities to Disasters, Geneva, 2005. www.unisdr.org/wcdr.
4. UNISDR, Sendai Framework for Disaster Risk Reduction 2015 - 2030, Geneva, 2015.
5. A. Khan, S. Shaikh, F. Shuaib, A. Sattar, S.A. Samani, Q. Shabbir, A.Z. Rasheed, Knowledge attitude and practices of undergraduate students regarding first aid measures, *J Pak Med Assoc* 60 (2010).
6. P. Safar, Resuscitation potentials in mass disasters, *Prehosp Disaster Med* 2 (1986). <https://doi.org/10.1017/S1049023X00030314>.
7. T.O. Smith, S.D. Baker, K. Roberts, S.A. Payne, Engaging Active Bystanders in Mass Casualty Events and Other Life-Threatening Emergencies: A Pilot Training Course Demonstration, *Disaster Med Public Health Prep* 10 (2016). <https://doi.org/10.1017/dmp.2015.177>.
8. A.R. Panchal, J.A. Bartos, J.G. Cabañas, M.W. Donnino, I.R. Drennan, K.G. Hirsch, P.J. Kudenchuk, M.C. Kurz, E.J. Lavonas, P.T. Morley, B.J. O'Neil, M.A. Peberdy, J.C. Rittenberger, A.J. Rodriguez, K.N. Sawyer, K.M. Berg, Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Circulation* 142 (2020). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000916>.
9. J. Soar, J.P. Nolan, B.W. Böttiger, G.D. Perkins, C. Lott, P. Carli, T. Pellis, C. Sandroni, M.B. Skrifvars, G.B. Smith, K. Sunde, C.D. Deakin, R.W. Koster, K.G. Monsieurs, N.I. Nikolaou, European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support., *Resuscitation* 95 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.016>.
10. I.K. Maconochie, R. Bingham, C. Eich, J. López-Herce, A. Rodríguez-Núñez, T. Rajka, P. Van de Voorde, D.A. Zideman, D. Biarent, K.G. Monsieurs, J.P. Nolan, European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 6. Paediatric life support., *Resuscitation* 95 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.028>.
11. R.O. Cummins, J.P. Ornato, W.H. Thies, P.E. Pepe, J.E. Billi, J. Seidel, A.S. Jaffe, L.S. Flint, S. Goldstein, N.S. Abramson, C. Brown, N.C. Chandra, E.R. Gonzalez, L. Newell, K.R. Stults, G.E. Membrino, Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association., *Circulation* 83 (1991) 1832–1847. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.5.1832>.
12. H. Zaheer, Z. Haque, Students' Corner-Awareness about BLS (CPR) among medical students: Status and requirements, *The Journal of the Pakistan* 59 (2009) 57–59. <https://www.academia.edu/download/84509044/1607.pdf> (accessed May 29, 2023).
13. S. Yan, Y. Gan, N. Jiang, R. Wang, Y. Chen, Z. Luo, Q. Zong, S. Chen, C. Lv, The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: A systematic review and meta-analysis, *Crit Care* 24 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2773-2>.
14. L. De Smedt, C. Depuydt, E. Vekeman, P. De Paepe, K.G. Monsieurs, M. Valcke, N. Mpotos, Awareness and willingness to perform CPR: a survey amongst Flemish schoolchildren, teachers and principals, *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine* 74 (2019). <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1482087>.
15. G. Bollig, H.A. Wahl, M.V. Svendsen, Primary school children are able to perform basic life-

- saving first aid measures, *Resuscitation* 80 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.012>.
16. K.V. Chandran, S.V. Abraham, Basic life support: Need of the hour—a study on the knowledge of basic life support among young doctors in india, *Indian Journal of Critical Care Medicine* 24 (2020). <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23442>.
 17. J. Juariah, I. Purwaningsih, The Effect of Basic Life Support Training on the Knowledge and Skills of Adolescents, *KnE Life Sciences* (2022). <https://doi.org/10.18502/cls.v7i2.10336>.
 18. B.J. Cho, S.R. Kim, Comparison of long-term effects between chest compression-only cpr training and conventional cpr training on cpr skills among police officers, *Healthcare (Switzerland)* 9 (2021). <https://doi.org/10.3390/healthcare9010034>.
 19. C.H. Lawshe, A Quantitative Approach to Content Validity, *Pers Psychol* 28 (1975). <https://doi.org/10.1111/j.1744-6570.1975.tb01393.x>.
 20. C. Ayre, A.J. Scally, Critical Values for Lawshe's Content Validity Ratio, *Measurement and Evaluation in Counseling and Development* 47 (2014). <https://doi.org/10.1177/0748175613513808>.
 21. H. Türkan, M. Serinken, O. Çınar, A. Tansel, M. Eroğlu, Çeşitli Meslek Gruplarının Erişkin Temel Yaşam Desteği Bilgi ve Beceri Düzeylerinin Değerlendirilmesi, *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 5 (2005) 128–132.
 22. Belediye İtfaiye Yönetmeliği, 2006.
 23. S. van Diepen, S. Girotra, B.S. Abella, L.B. Becker, B.J. Bobrow, P.S. Chan, C. Fahrenbruch, C.B. Granger, J.G. Jollis, B. McNally, L. White, D. Yannopoulos, T.D. Rea, Multistate 5-Year Initiative to Improve Care for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Primary Results From the HeartRescue Project, *J Am Heart Assoc* 6 (2017). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005716>.
 24. M. Høybye, N. Stankovic, M. Holmberg, H.C. Christensen, A. Granfeldt, L.W. Andersen, In-Hospital vs. Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Patient Characteristics and Survival, *Resuscitation* 158 (2021) 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.11.016>.
 25. C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq, C.A.M. Anderson, P. Arora, C.L. Avery, C.M. Baker-Smith, A.Z. Beaton, A.K. Boehme, A.E. Buxton, Y. Commodore-Mensah, M.S.V. Elkind, K.R. Evenson, C. Eze-Nliam, S. Fugar, G. Generoso, D.G. Heard, S. Hiremath, J.E. Ho, R. Kalani, D.S. Kazi, D. Ko, D.A. Levine, J. Liu, J. Ma, J.W. Magnani, E.D. Michos, M.E. Mussolino, S.D. Navaneethan, N.I. Parikh, R. Poudel, M. Rezk-Hanna, G.A. Roth, N.S. Shah, M.P. St-Onge, E.L. Thacker, S.S. Virani, J.H. Voeks, N.Y. Wang, N.D. Wong, S.S. Wong, K. Yaffe, S.S. Martin, Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association, *Circulation* 147 (2023). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>.
 26. R. Vincent, B. Martin, G. Williams, E. Quinn, G. Robertson, D.A. Chamberlain, A community training scheme in cardiopulmonary resuscitation, *Br Med J* 288 (1984). <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6417.617>.
 27. P.O. Lejenue, H.H. Delooz, Why did persons invited to train in cardiopulmonary resuscitation not do so?, *Eur Heart J* 8 (1987). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062263>.
 28. W. Kaye, S.F. Rallis, M.E. Mancini, K.C. Linhares, M.L. Angell, D.S. Donovan, N.C. Zajano, J.A. Finger, The problem of poor retention of cardiopulmonary resuscitation skills may lie with the instructor, not the learner or the curriculum, *Resuscitation* 21 (1991). [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(91\)90080-I](https://doi.org/10.1016/0300-9572(91)90080-I).
 29. S. Coleman, K. Dracup, D.K. Moser, Comparing methods of cardiopulmonary resuscitation instruction on learning and retention, *Journal of Nursing Staff Development* 7 (1991).
 30. J. Pearn, Basic life support: Extending and integrating teaching in the Australian community, in: *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1622.2000.01732.x>.
 31. N. Davies, D. Gould, Updating cardiopulmonary resuscitation skills: A study to examine the

- efficacy of self-instruction on nurses' competence, *J Clin Nurs* 9 (2000). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.2000.00389.x>.
32. D. Özzeybek, S. Öztekin, A. Taşdöğen, Ö. Mavioğlu, Z. Elar, *Kardiyopulmoner Resüsitasyon: Tıp Öğrencilerinin Eğitimi*, DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (2002) 181–187.
 33. M. Pichel López, S. Martínez-Isasi, R. Barcala-Furelos, F. Fernández-Méndez, D. Vázquez Santamariña, L. Sánchez-Santos, A. Rodríguez-Nuñez, Un primer paso en la enseñanza del soporte vital básico en las escuelas: la formación de los profesores, *An Pediatr (Engl Ed)* 89 (2018) 265–271. <https://doi.org/10.1016/J.ANPEDI.2017.11.002>.
 34. C.E. McCoy, A. Rahman, J.C. Rendon, C.L. Anderson, M.I. Langdorf, S. Lotfipour, B. Chakravarthy, Randomized Controlled Trial of Simulation vs. Standard Training for Teaching Medical Students High-quality Cardiopulmonary Resuscitation, *West J Emerg Med* 20 (2019) 15–22. <https://doi.org/10.5811/WESTJEM.2018.11.39040>.
 35. R. Anderson, A. Sebaldt, Y. Lin, A. Cheng, Optimal training frequency for acquisition and retention of high-quality CPR skills: A randomized trial, *Resuscitation* 135 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.033>.
 36. M. Woollard, R. Whitfield, R.G. Newcombe, M. Colquhoun, N. Vetter, D. Chamberlain, Optimal refresher training intervals for AED and CPR skills: a randomised controlled trial, *Resuscitation* 71 (2006) 237–247. <https://doi.org/10.1016/J.RESUSCITATION.2006.04.005>.
 37. E. Kovács, Z.M. Jenei, K. Csordás, G. Fritúz, B. Hauser, V.A. Gyarmathy, E. Zima, J. Gál, The timing of testing influences skill retention after basic life support training: A prospective quasi-experimental study, *BMC Med Educ* 19 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12909-019-1881-7>.
 38. H. Matsuura, T. Sakai, Y. Katayama, T. Kitamura, T. Hirose, H. Matsumoto, T. Matsubara, T. Iwami, Y. Fujino, T. Shimazu, A follow-up report on the effect of a simplified basic life support training program for non-medical staff working at a university hospital: changes in attitude toward cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillator use through repeat training, *Acute Medicine & Surgery* 7 (2020). <https://doi.org/10.1002/AMS2.548>.

Lateral Epikondilit tanılı hastalarda klinik ve ultrasonografik bulgular ile tedavi değişimi arasındaki ilişki: 6 aylık sonuçlar

THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL AND ULTRASOUND FINDINGS AND CHANGES IN TREATMENT IN PATIENTS WITH LATERAL EPISONDYLITIS: 6-MONTH RESULTS

Banu DİLEK², Kadir SONGÜR¹, Nihan ERDİNÇ GÜNDÜZ², Hülya ELLİDOKUZ³, Onur BAŞÇI⁴, Selmin GÜLBAHAR², Mustafa Hulusi ÖZKAN⁴

¹Hatay Dörtyol Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Prevanatif Onkoloji, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada; lateral epikondilit tedavisinin uzun dönem izleminde hastaların klinik bulgularının, ultrasonografik değerlendirmelerinin ve tedavi değişimlerinin arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan ve en az 6 ay boyunca takip edilmiş olan 30 lateral epikondilit tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri ile poliklinik izleminde rutin olarak yapılan ve hasta dosyalarına kaydedilmiş olan ağrı-fonksiyon değerlendirme ölçekleri, el sıkma kuvveti değerleri ve ultrasonografik değerlendirmeleri incelenmiş ve kaydedilmiştir. Visual analog skala (VAS) skorları, algometrik ölçümler, dinamometrik ölçümler, Nirschl skoru, Hasta bazlı tenisçi dirseği değerlendirme anketi (PRTEE) skorları, kapiteklar bölge maksimum tendon kalınlığı ölçümleri ve total ultrasonografi skalası skorlamaları; hasta değerlendirme parametreleri olarak kullanılmıştır. Hastalarda değişim yapılan tedavi varlığı (atel ve egzersiz yanıtı olmamış ve ESWT, steroid enjeksiyonu, PRP enjeksiyonu vb. tedavilerin uygulandığı) da değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayındaki tüm parametrelerindeki değerler kayıtlanmıştır.

Bulgular: En az 6 ay boyunca lateral epikondilit tanısıyla takip edilmiş, yaş ortalaması 49,1±9,2 olan 21 kadın ve 9 erkek hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama semptom süresi 3,7±4,2 aydı. Çalışmaya alınan tüm hastaların klinik ve ultrasonografik değerlendirme ölçütlerinde 6 aylık takip sonunda belirgin iyileşme saptandı ($p<0,001$). Hastaların %40'ında ($n=12$) konservatif yöntemlere ek tedavi değişikliği yapıldığı saptandı. Demografik veriler açısından tedavi değişimi olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi değişimi olanların VAS-istirahat, VAS-Gece, VAS-aktivite ve PRTEE-total skorları tedavi değişimi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,02$, $p=<0,01$, $p=0,009$). Diğer değerlendirme parametreleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kadir SONGÜR

Hatay Dörtyol Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Türkiye

E-posta: kadir.93@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8797-4195>

Sonuç: Lateral epikondilitli hastalarda altı aylık takipte konservatif tedavi değişimine katkıda bulunan temel parametrelerin yalnızca VAS (istirahat, gece ve aktivite) ve PRTEE total skorları olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lateral epikondilit, ultrasonografi, konservatif tedavi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the relationship between clinical findings, ultrasonographic evaluations, and treatment changes in the long-term follow-up of patients treated for lateral epicondylitis.

Method: The files of 30 patients diagnosed with lateral epicondylitis, who met the inclusion and exclusion criteria and were followed for at least 6 months, were retrospectively reviewed. The demographic characteristics of the patients, as well as pain-function assessment scales, grip strength values, and ultrasonographic evaluations routinely performed during outpatient follow-up and recorded in patient files, were examined and recorded. Visual Analog Scale (VAS 0-10 cm) scores, algometric measurements, dynamometric measurements, Nirschl scores, Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) scores, maximum tendon thickness measurements in the capitellar region, and Total Ultrasonography Scale scores were used as patient evaluation parameters. The presence of treatment changes (such as application of ESWT, steroid injection, PRP injection, etc., for those who did not respond to splint and exercise) was also evaluated. All parameter values before treatment, at 1 month, 3 months, and 6 months post-treatment were recorded.

Results: Data from 21 female and 9 male patients, with an average age of 49.1 ± 9.2 years, who were followed for at least 6 months with a diagnosis of lateral epicondylitis were evaluated. The average symptom duration of the patients was 3.7 ± 4.2 months. Significant improvement was observed in the clinical and ultrasonographic evaluation criteria of all patients at the end of the 6-month follow-up ($p < 0.001$). It was found that 40% ($n=12$) of the patients required additional treatment changes to conservative methods. No significant difference was found between those with and without treatment changes in terms of demographic data ($p > 0.05$). The VAS-rest, VAS-night, VAS-activity, and PRTEE-total scores of those with treatment changes were significantly higher compared to those without treatment changes ($p=0.014$, $p=0.02$, $p < 0.01$, $p=0.009$ respectively). No significant difference was found between the other evaluation parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: It was found that the main parameters contributing to the need for conservative treatment changes in patients with lateral epicondylitis during a six-month follow-up were only VAS (rest, night and activity) and PRTEE total scores.

Keywords: Lateral epicondylitis, ultrasonography, conservative treatment

Lateral epikondilit dirsek patolojilerinin en sık nedenlerinden biridir ve genel popülasyonda prevalansı %1,3' dür (1-3). Lateral Epikondilit vakalarının çoğunda altta yatan belirgin bir neden saptanamaz. Bununla birlikte, el bilek ekstansörlerinin veya supinatör kasların aşırı kullanımını içeren herhangi bir aktivite etiyojide suçlanabilir (4). Temel olarak ekstansör karpi radialis

brevis kasının lateral epikondildeki insersiyosundaki aşırı mekanik yüklenmenin yarattığı patoloji ön plana çıkarılmıştır. Aynı zamanda azalan sıklıkla birlikte ekstansör karpi radialis longus, ekstansör digitorum communis ve pronator teres kaslarının insersiyolarındaki etkilenmeler sonucu da meydana gelebilir (5). Lateral epikondilit ilk zamanlarda tendonun inflamasyonu sonucu

ortaya çıkan bir tendinit olarak düşünülmüştür (6). Ancak histopatolojik incelemelerde etkilenen tendon bölgesinin makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerden fakir olduğu ortaya konulmuştur (7-8). Bu nedenle bu durum dejeneratif bir süreç olarak tanımlanan tendinozis terimini ortaya çıkarmıştır. Lateral humeral epikondil üzerinde hassasiyet ve ağrı ile karakterizedir ve bu ağrı dirençli el bileği dorsifleksiyonu ve radial deviasyonu ile artar. Genellikle hastalar 6 ay-2 yıl içerisinde spontan iyileşir (9). Lateral epikondilitin ilk tanısı genellikle klinik değerlendirme ve hasta öyküsü yoluyla yapılırken , literatür daha karmaşık vakalarda tanusal görüntüleme yardımcısının kullanıldığını göstermiştir (2-10).

Ayrıca ultrasonografi, lateral epikondilit tanısının doğruluğunu artırmak için klinik muayene bulgularını destekleyen veya çürüten ikincil bir tanı muayenesi olarak da destek kazanmıştır (2, 10-12). Pratikte yaygın kullanılan tedavi seçenekleri arasında egzersiz, masaj, lazer, elektroterapi, terapötik ultrason, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi gibi fizik tedavi modaliteleri, splint kullanımı, buz uygulama, aktivite modifikasyonu, istirahat, NSAİİ ve kinezyobantlama yöntemleri yer almaktadır (13). Lateral epikondilit tedavisinin takibinde ultrasonografik parametrelerin değerlendirilmesi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. (11-12, 14-17). Bu çalışmaların bir kısmında klinik ve ultrasonografik bulgular korele bulunmuş bir kısmında ise korelasyon saptanmamıştır. Biz de çalışmamızda lateral epikondilit tanılı hastaların uzun dönem takibinde klinik ve ultrasonografik bulguların verilen çeşitli tedaviler (istirahat, splint kullanımı, buz uygulama, egzersiz, ESWT, steroid enjeksiyonu vb.) sonrası değişimleri incelenmesi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (protokol numarası 8258-GOA, karar numarası 2023/27-20, tarih 16.08.2023). Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD polikliniğinde lateral epikondilit tanısıyla takip edilerek standart tedavi protokolleriyle (istirahat, buz uygulama, splint, egzersiz, ESWT, lokal enjeksiyonlar vb) tedavi edilmiş hastalar dahil edilerek bu hastaların ilk tedavi öncesi, ilk tedaviden 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonrasındaki ağrı ve

fonksiyonellik açısından değerlendirilmiş klinik parametreleri ve maksimum tendon kalınlığı ile total ultrasonografik skor parametrelerini içeren hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak toplandı. Dosya notlarında 2 haftadan kısa süredir dirsek lateralinde ağrısı olan, diğer ekstremitede de lateral epikondilit bulguları olan, daha önce dirsek cerrahisi geçirmiş olan, dirsek bölgesinde kırık öyküsü olan, servikal radikülopati ve/veya tuzak nöropatiye bağlı üst ekstremitede kas güçsüzlüğü olan, malignite, nörolojik, romatolojik ve psikiyatrik hastalık komorbiditeleri olan ve gebe olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, meslek, vücut kitle indeksi, semptom süresi, travma öyküsü, dominant el, semptomun olduğu taraf ve daha önceki benzer yakınma öyküsü varlığı ayrıca kayıt edildi. Dosya notlarında hastaların; tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki klinik olarak ağrı, ağrı duyarlılığı (algometre), el kavrama gücü (JAMAR el dinamometresi), fonksiyonel durum, Nirschl evrelemesi (18) (Tablo 1) gibi parametreler ve ultrasonografik bulgulardaki değişimler açısından değerlendirildi.

Tablo 1: Nirschl Lateral Epikondilit Ağrı Değerlendirme Skalası.

Faz	Klinik
Faz 1	Egzersiz sonrası hafif ağrı, 24 saatte düzelir.
Faz 2	Egzersiz sonrası ağrı, 48 saati geçer.
Faz 3	Egzersiz sonrası ağrı, aktiviteyi değiştirmeyi gerektirmez.
Faz 4	Egzersiz sonrası ağrı, aktiviteyi değiştirmeyi gerektirir.
Faz 5	Günlük yaşamda ağır aktivitelerle ortaya çıkan ağrı.
Faz 6	Günlük yaşamda hafif aktivitelerle ortaya çıkan ağrı, istirahatta da ara sıra mevcut
Faz 7	İstirahatta sürekli ağrı, uykuyu bozar.

Hastaların ağrı şiddetleri ve fonksiyonel durumları visual analog skala (VAS 0-10) ve hasta bazlı tenisçi dirseği değerlendirme anketi (PRTEE) (ağrı,

fonksiyon ve total [0-100]) puanları kayıtlanmış formlarından elde edildi. PRTEE anketinin lateral epikondilit için güvenilir, tekrarlanabilir ve duyarlı olduğu gösterilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (19). Ultrasonografik değerlendirmeler kas-iskelet sistemi ultrasonografisi konusunda deneyimli bir fizik tedavi ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından ultrasonografi polikliniğimizde yapılmıştır. Bu değerlendirmelerdeki standart yöntem; hastalar oturur pozisyonda, dirsek 90 ° fleksiyonda, bilek pronasyonda ve kol bir yastığa yaslanmış vaziyette; 7-11 MHz lineer

transdüser ile GE Healthcare Logiq P5 Premium BT11 ultrasonografi cihazı aracılığıyla yapılmıştır. Transdüser, ortak ekstansör tendon (yüzeyelde ekstansör digitorum, derinde ekstansör carpi radialis brevis tendonları) orijini üzerinde longitudinal eksene göre hizalanmıştır. Tüm değerlendirmeler bilateral yapılarak görüntüler karşılaştırılmıştır. Maksimum tendon kalınlığı ölçümü kapitellar bölgeden yapılmıştır.(Resim1) Diğer parametreler ise total ultrason skalasında yer alan kriterlere göre değerlendirilmiştir (17) (Tablo 2)

Resim 1:



A: Lateral epikondil, **B:** Humero-radial eklem, **C:** Radius başı, **D:** Ortak ekstansör tendon, **F:** Humeral plato, **G:** kapitellar bölge maksimum tendon kalınlığının ölçümü

Tablo 2: Lateral Epikondilit Ultrasonografik Değerlendirme Skalası (1)

Karakteristik	Derece	Derecelendirme Kriterleri	Maksimum Skor
Hipoekojenite	0	normal fibriler ve hipoekoik yapı	3
	1	tüm tendonun %30'undan azında hipoekoik lezyonlar	
	2	tüm tendonun %30'u ile %50'si arasında hipoekoik lezyonlar	
	3	tüm tendonun %50'sinden fazlasında tek büyük veya multipl hipoekoik lezyonlar	
Neovaskülarite	0	neovaskülarite yok	3
	1	tüm tendonun %30'undan azında neovaskülarite	
	2	tüm tendonun %30'u ile %50'si arasında neovaskülarite	
	3	tüm tendonun %50'sinden fazlasında neovaskülarite	
Heterojenite	0	heterojenite yok	1
	1	heterojenite var	
Kemik Anomalisi	0	kemik anomalisi yok	1
	1	kemik anomalisi var	
Total Skor			8

İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago,IL) program kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler yüzde olarak ve sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verilmiştir. Bağımlı değişkenler için tedavi öncesi ve sonrası tekrarlayan iki ölçüm karşılaştırması için normal dağılıma uymayanlarda Wilcoxon işaretli sıralar testi, normal dağılıma uyanlarda tekrarlı ölçümlerde bağımlı örneklem t-testi, üç ve daha fazla ölçümlerin karşılaştırılması için normal dağılıma uymayanlarda Friedman, normal dağılıma uyanlarda tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan tekrarlı ölçümlerde ölçümler arası farkları karşılaştırmak için normal dağılıma uymayanlarda Wilcoxon, normal dağılıma uyanlarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak post-hoc değerlendirmeleri yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel hata payı 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

En az 6 ay boyunca lateral epikondilit tanısıyla takip edilmiş, yaş ortalaması 49,1±9,2 olan 21 kadın ve 9 erkek hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama semptom süresi 3,7±4,2 aydı. Hastaların %40'ında (n=12) konservatif yöntemlere ek tedavi değişikliği yapıldığı saptandı. Yapılan tedaviler ve değişikliklerin listesi Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Konservatif Tedaviye Ek Olarak Yapılan Tedavi Değişiklikleri

Tedavi değişikliği	Hasta sayısı
ESWT	9
Steroid enjeksiyonu	2
ESWT ve Steroid enjeksiyonu	1

ESWT: Extracorporeal Shock Wave Therapy
Demografik veriler açısından tedavi değişimi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Demografik verilerin tedavi değişikliği ile karşılaştırılması

	Tedavi değişikliği yok (n=18)	Tedavi değişikliği var (n=12)	p değerleri
Yaş (yıl)	50,33 ± 10,44	47,41 ± 7,25	.40
Cinsiyet (sayı) (Kadın/Erkek)	11 / 7	10 / 2	.24
Eğitim düzeyi (sayı)			.26
<i>İlkokul</i>	4	5	
<i>Ortaokul</i>	1	1	
<i>Lise</i>	7	6	
<i>Yüksek Öğrenim</i>	6	0	
Meslek (n)			.23
<i>Ev hanımı</i>	4	7	
<i>Çalışan</i>	10	4	
<i>Emekli</i>	4	1	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	28 ± 3	28,94 ± 3,43	.43
Semptom süresi (ay)	3,11 ± 3,47	4,66 ± 5,19	.22
Travma öyküsü (evet/hayır)	0 / 18	2 / 10	.15
Önceki lateral epikondilit öyküsü (evet/hayır)	3 / 15	2 / 10	1.0
Dominant taraf (sağ/sol)	17 / 1	11 / 1	1.0

Semptomatik taraf (sağ/sol)	14 / 4	9 / 3	1.0
------------------------------------	--------	-------	-----

Çalışmaya alınan tüm hastaların klinik ve ultrasonografik değerlendirme ölçütlerinin hepsinde 6 aylık takip sonunda belirgin iyileşme saptandı ($p<0,001$) (Tablo 5).

Not. Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama \pm SD'dir.

Tablo 5: Katılımcıların tedavi öncesindeki ve tedavi sonrası 6. Aydaki klinik ve ultrasonografik verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 6. Ay	p değerleri
VAS Skoru – İstirahat	5,33 \pm 2,23	0,56 \pm 1,27	<0,001*
VAS Skoru – Gece	5,20 \pm 3,05	0,33 \pm 1,21	<0,001*
VAS Skoru – Aktivite	7,23 \pm 1,88	0,56 \pm 1,59	<0,001*
PRTEE Total Skoru	60,08 \pm 22,50	10,80 \pm 14,63	<0,001*
El Sıkma Kuvveti	20,36 \pm 9,58	29,83 \pm 10,07	<0,001*
Algometrik Ölçümler	2,45 \pm 0,82	4,75 \pm 1,18	<0,001*
Nirschl Skoru	5,60 \pm 1,27	1,46 \pm 1,10	<0,001*
Maksimum Tendon Kalınlığı	0,60 \pm 0,10	0,53 \pm 0,07	<0,001*
Total Ultrason Skalası Skoru	3,56 \pm 1,38	2,20 \pm 1,09	<0,001*

Not. Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama \pm SD'dir.

Asteriksli p değerleri istatistiksel anlamlılığı gösterir. ($p<0,001$)

Tedavi değişimi olanların yalnızca VAS-istirahat, VAS-gece, VAS-aktivite ve PRTEE-total skorları tedavi değişimi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,02$, $p=<0,01$, $p=0,009$), diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Klinik verilerin tedavi değişikliği ile karşılaştırılması

	Tedavi değişikliği yok (n=18)	Tedavi değişikliği var (n=12)	p değerleri
VAS Skoru – İstirahat			
<i>Tedavi öncesi</i>	5,00 ± 1,97	5,83 ± 2,58	.22
<i>1. ay</i>	2,16 ± 1,29	4,50 ± 2,35	.003*
<i>3. ay</i>	0,72 ± 1,01	2,58 ± 2,57	.03*
<i>6. ay</i>	0,11 ± 0,47	1,25 ± 1,76	.014*
VAS Skoru - Gece			
<i>Tedavi öncesi</i>	4,61 ± 3,01	6,08 ± 3,02	.14
<i>1. ay</i>	2,11 ± 2,39	4,66 ± 2,49	0.011*
<i>3. ay</i>	0,55 ± 0,98	2,75 ± 2,37	0.004*
<i>6. ay</i>	0,00 ± 0,00	0,83 ± 1,85	0.02*
VAS Skoru – Aktivite			
<i>Tedavi öncesi</i>	7,27 ± 1,70	7,16 ± 2,20	.96
<i>1. ay</i>	3,94 ± 1,51	6,41 ± 2,27	<0,01**
<i>3. ay</i>	2,05 ± 1,25	4,83 ± 1,64	<0,01**
<i>6. ay</i>	0,38 ± 0,38	2,08 ± 2,02	<0,01**
PRTEE Total Skoru			
<i>Tedavi öncesi</i>	56,02 ± 21,47	66,16 ± 23,57	.23
<i>1. ay</i>	32,75 ± 17,29	56,83 ± 23,40	0,005*
<i>3. ay</i>	15,44 ± 13,07	44,54 ± 22,47	<0,01**
<i>6. ay</i>	5,27 ± 6,31	19,08 ± 19,44	0,009*
El Sıkma Kuvveti			
<i>Tedavi öncesi</i>	21,61 ± 10,30	18,50 ± 8,46	.39
<i>1. ay</i>	25,94 ± 1,91	21,66 ± 6,89	.23
<i>3. ay</i>	29,66 ± 10,40	22,83 ± 9,00	.74
<i>6. ay</i>	31,00 ± 10,92	28,08 ± 8,80	.44
Algometrik Ölçümler			
<i>Tedavi öncesi</i>	2,29 ± 0,85	2,69 ± 0,74	.20
<i>1. ay</i>	3,20 ± 1,33	3,20 ± 1,16	.99
<i>3. ay</i>	3,88 ± 1,36	3,29 ± 1,36	.25
<i>6. ay</i>	4,87 ± 1,30	4,58 ± 0,99	.52
Nirschl Skoru			
<i>Tedavi öncesi</i>	5,44 ± 1,38	5,83 ± 1,11	.54
<i>1. ay</i>	3,77 ± 1,86	5,41 ± 1,16	.14
<i>3. ay</i>	1,88 ± 1,32	3,33 ± 1,49	.06
<i>6. ay</i>	1,33 ± 1,02	1,66 ± 1,23	.30

Not. Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± SD'dir. Tek asteriksli p değerleri p<0.05 ve çift asteriksli p değerleri p<0.001 istatistiksel anlamlılığı gösterir.

Kısaltmalar: VAS: Visual analog skala, PRTEE: Hasta bazlı tenisçi dirseği değerlendirme anketi

Ayrıca ultrasonografik parametreler açısından verilmeyen grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) yapılan karşılaştırmalarda tedavi değişimi kararı verilen ve (Tablo 7).

Tablo 7: Ultrasonografik verilerin tedavi değişikliği ile karşılaştırılması

	Tedavi değişikliği yok (n=18)	Tedavi değişikliği var (n=12)	p değerleri
Maksimum Tendon Kalınlığı			
<i>Tedavi öncesi</i>	0,60 ± 0,12	0,61 ± 0,08	.95
<i>1. ay</i>	0,56 ± 0,09	0,58 ± 0,07	.59
<i>3. ay</i>	0,53 ± 0,09	0,55 ± 0,05	.55
<i>6. ay</i>	0,53 ± 0,08	0,52 ± 0,05	.89
Total Ultrason Skalası Skoru			
<i>Tedavi öncesi</i>	3,55 ± 1,38	3,58 ± 1,44	.92
<i>1. ay</i>	2,88 ± 1,36	3,16 ± 1,19	.52
<i>3. ay</i>	2,50 ± 1,20	2,75 ± 1,35	.55
<i>6. ay</i>	2,27 ± 1,12	2,08 ± 1,08	.59

Not. Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± SD'dir.

Çalışmamızda kullanılan klinik parametreler ile incelendiğinde değerlendirilen hiçbir parametre arasında ultrasonografik parametrelerin arasındaki ilişkiler korelasyon saptanmamıştır ($r<0,30$, $p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Klinik veriler ile ultrasonografik veriler arasındaki ilişkiler

		Maksimum Tendon Kalınlığı	Total Ultrason Skalası Skoru	Hipoekojenite
VAS Skoru - İstirahat	Spearman r	,118	,143	,217
	p	,535	,450	,250
	n	30	30	30
VAS Skoru - Gece	Spearman r	,200	,108	,108
	p	,288	,572	,572
	n	30	30	30

VAS Skoru - Aktivite	Spearman r	,054	,275	,275
	p	,775	,141	,141
	n	30	30	30
PRTEE Total Skoru	Spearman r	,209	,089	,159
	p	,267	,638	,401
	n	30	30	30
El Sıkma Kuvveti	Spearman r	-,179	-,197	-,145
	p	,343	,292	,446
	n	30	30	30
Algometrik Ölçümler	Spearman r	,008	-,199	-,150
	p	,966	,292	,430
	n	30	30	30
Nirschl Skoru	Spearman r	,290	,113	,242
	p	,120	,552	,197
	n	30	30	30

TARTIŞMA

Lateral epikondilit tanılı hastaların 6 aylık klinik ve ultrasonografik takiplerinin sunulduğu retrospektif çalışmamızda; uygulanan tedavi protokollerinin sonucunda hastalarda anlamlı iyileşme olduğu saptanmış ancak uygulanan aşamalı tedavi programları sırasında klinisyenin tedavi değişimi kararı almasındaki en önemli faktörlerin yalnızca VAS (istirahat, gece ve aktivite) ve PRTEE total skorlarının olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız lateral epikondilitte konservatif tedavi seçeneklerinin uzun dönem sonuçlarını ve tedavi değişikliklerinin etkilerini göstermektedir. Lateral epikondilitin etiyolojisi genellikle ekstansör kasların aşırı kullanımıyla ilişkilendirilir. Bu

durumda, tedavi seçeneklerinin etkinliği, hastaların semptomlarını ne kadar süreyle azalttığını ve fonksiyonel düzelmeler sağladığını belirlemek önemlidir.

Çalışmamızda, tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde VAS skorları, PRTEE total skoru, el sıkma kuvveti, algometrik ölçümler, Nirschl skoru gibi klinik parametrelerde ve maksimum tendon kalınlığı ile total ultrason skorunda anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Bu bulgular, konservatif tedavi yöntemlerinin lateral epikondilitin yönetiminde etkin olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, tedavi değişiklikleri yapılan hastaların VAS (istirahat, gece ve aktivite) ve PRTEE-total skorları açısından tedavi değişikliği olmayanlara göre

anlamli derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, klinisyenlerin tedavi değişimi için belirleyici parametrelerin klinik bulgular olduğu belirlenmiştir. Ultrasonografik değerlendirmelerin değişimleri açısından ise tedavi değişikliği kararı verilen ve verilmeyen gruplar arasında anlamli fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, ultrasonun tanı ve tedavi takibinde değerli bir araç olmasına rağmen, tedavi kararlarında tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Klinik bulgularla birlikte ultrasonografi kullanımının, tedavi kararlarını desteklemekte faydalı olacağı vurgulanabilir.

Lateral epikondilit tedavisinin takibinde ultrasonografik parametrelerin değerlendirilmesi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada ultrason ile ortak ekstansör tendon kalınlığı ölçümü, kemik anormalliğini saptama ve power doppler aktivitesiyle neovaskülaritenin belirlenmesini önermişlerdir (16).

Lateral epikondilit için total ultrason skalası skorunu oluşturan kriterleri ve PRTEE skorlarını da içeren kesitsel başka bir çalışmada klinik özellikler ile ağrı duyarlılığı ve ultrasonografik yapısal değişikliklerin zayıf bir şekilde korele olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, artmış maksimum ortak ekstansör tendon kalınlığı ve neovaskülaritenin; ağrı duyarlılığı ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür (19). Çalışmamızda da benzer şekilde PRTEE ve ultrasonografik parametreler değerlendirilmiş ve tedavi öncesine göre 6 aylık sonuçlarda anlamli iyileşme gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak klinik parametreler ile ultrasonografik parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

PRTEE skorunun ultrasonografik bulgularla korelasyonunu inceleyen bir başka çalışmada; 6 aylık standart fizik tedavi programı sonrası yapılan değerlendirmelerle hipoeokojenitenin derecesi ile negatif korelasyon gözlemlenirken maksimum tendon kalınlığı ve neovaskülarite derecesi ile korelasyon saptanamamıştır (20). Lateral Epikondilit tanılı hastaların intratendinöz enjeksiyon (glukokortikoid (GK), skleroterapi) uygulaması sonrası 2 yıllık takibini araştıran bir çalışma sonucunda; klinik parametreler ile doppler aktivitesindeki azalmanın anlamli bir ilişkisi olduğu gözlenmiş ancak aynı ilişkinin kemik anormalliği ile saptanamadığı belirtilmiştir (21). Yine başka bir randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada; üç ayrı gruba uygulanan GK, trombosit

zengin plazma (PRP) ve salin enjeksiyonlarının üç aylık izleme kaydedilen ultrasonografik sonuçlara etkisi araştırılmıştır. GK uygulamasının PRP ve salin enjeksiyonları ile karşılaştırıldığında tendon kalınlığını ve neovaskülaritenin derecesini azalttığı ortaya çıkarılmıştır (22). Başka bir çalışmada ise lateral epikondilit tanılı hastalardaki tendon iyileşmesinin sonografik prediktörleri incelenmiş ve klinik bulgular ile ortak ekstansör tendon kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır (12). Daha sonra yapılan bir çalışmada; üç ayrı grupta izlenen hastaların uygulanan fizik tedavi, GK enjeksiyon terapisi ve ekstrakorporal şok dalga tedavisi öncesi ve sonrası 6.aydaki ultrasonografik sonuçları ile klinik korelasyon saptanmamıştır (23). Çalışmamızda retrospektif değerlendirmelerde her bir tedavi yöntemi başına düşen hasta sayısı istatistiksel olarak yeterli olmadığı için ayrı ayrı her parametre ile ilişki sonuçları alt grup analizleri yapılamadığından verilememiştir. Çalışmamızda bu durum bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Ultrasonografik parametrelerin lateral epikondilit tedavisinin uzun dönem takibinde kullanılması açısından daha geniş katılımcılı randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği düşünölmüştür.

Sonuç olarak; lateral epikondilitli hastalarda 6 aylık klinik ve ultrasonografik takiplerini yaptığımız bu çalışmada tedavi kararının belirlemede etkili faktörlerin ağrı ve fonksiyonel durum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lateral epikondilit tedavisinde konservatif yöntemlerin kullanımının yaygınlığına rağmen, her hasta için en etkili tedavi seçeneğini belirlemek zor olabilir. Bu nedenle, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve gerektiğinde tedavi planını değiştirmek için klinik ve ultrasonografik değerlendirmelerin bir arada kullanılması önerilmektedir. Hastaların semptomlarına ve fonksiyonel durumlarına yönelik bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, başarılı sonuçların elde edilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Miller T, Shapiro M, Schultz E, Kalish PE. Comparison of sonography and MRI for diagnosing epicondylitis. J Clin Ultrasound 2002;30:193–202.

2. Levin D, Nazarian L, Miller T, et al. Lateral Epicondylitis of the Elbow: US Findings. *Radiology*. 2005;237(1):230-234. doi:10.1148/radiol.2371040784
3. Capan N, Esmailzadeh S, Oral A, Basoglu C, Karan A, Sindel D. Radial extracorporeal shock wave therapy is not more effective than placebo in the management of lateral epicondylitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95:495-506. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000407>.
4. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: A population study. *Am J Epidemiol*. 2006;164(11):1065-1074. doi:10.1093/AJE/KWJ325.
5. Trudel D, Duley J, Zastrow I, Kerr EW et al. Rehabilitation for patients with lateral epicondylitis: A systematic review. *J Hand Ther*. 2004; 17: 243-66.
6. Bishai S, Plancher K. The Basic Science of Lateral Epicondylitis: Update for the Future. *Techniques in Orthopaedics*. 2006;21(4):250-255. doi:10.1097/01.bto.0000252115.76643.78.
7. Kannus P, Józsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(10):1507-1525.
8. Doran A, Gresham G, Rushton N, Watson C. Tennis elbow. A clinicopathologic study of 22 cases followed for 2 years. *Acta Orthop Scand*. 1990;61(6):535-538. doi:10.3109/17453679008993577.
9. Rudi Dingemanse, Manon Randsdorp, Bart W Koes, Bionka M A Huisstede Evidence for the effectiveness of electrophysical modalities for treatment of medial and lateral epicondylitis: a systematic review. *Br J Sports Med* 2014; 48:957-965. doi:10.1136/bjsports-2012-091513.
10. Scher D, Wolf J, Owens B. Lateral epicondylitis. *Orthopedics*. 2009;32(4).
11. Connell D, Burke F, Coombes P, et al. Sonographic Examination of Lateral Epicondylitis. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(3):777-782. doi:10.2214/ajr.176.3.1760777.
12. Clarke AW, Ahmad M, Curtis M, Connell DA. Lateral elbow tendinopathy: Correlation of ultrasound findings with pain and functional disability. *American Journal of Sports Medicine*. 2010;38(6). doi:10.1177/0363546509359066.
13. Assendelft W, Green S, Buchbinder R, Struijs P, Smidt N. Tennis elbow. *BMJ*. 2003;327(7410):329. doi:10.1136/bmj.327.7410.329.
14. Du Toit C, Stieler M, Saunders R, Bisset L, Vicenzino B. Diagnostic accuracy of power Doppler ultrasound in patients with chronic tennis elbow. *Br J Sports Med*. 2008;42(11):572-576. doi:10.1136/bjsm.2007.043901
15. Heales L, Broadhurst N, Mellor R, Hodges P, Vicenzino B. Diagnostic Ultrasound Imaging for Lateral Epicondylalgia. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(11):2070-2076. doi:10.1249/MSS.0000000000000345
16. Krogh T, Fredberg U, Christensen R, Stengaard-Pedersen K, Ellingsen T. Ultrasonographic Assessment of Tendon Thickness, Doppler Activity and Bony Spurs of the Elbow in Patients with Lateral Epicondylitis and Healthy Subjects: A Reliability and Agreement Study. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2013;34(05):468-474. doi:10.1055/s-0033-1335951.
17. Palaniswamy V, Ng S, Manickaraj N, et al. Relationship between ultrasound detected tendon abnormalities, and sensory and clinical characteristics in people with chronic lateral epicondylalgia. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205171. doi:10.1371/journal.pone.0205171.
18. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(2):259-278.
19. Altan L, Ercan I, Konur S. Reliability and validity of Turkish version of the patient-rated tennis elbow evaluation. *Rheumatol Int*. 2010;30(8). doi:10.1007/s00296-009-1101-6.

20. Sadeghi-Demneh E and Jafarian F. The immediate effects of orthoses on pain in people with lateral epicondylalgia. *Pain Res Treat* 2013; 2013: 353597.
21. Zeisig E, Fahlström M, Ohberg L, Alfredson H. A two-year sonographic follow-up after intratendinous injection therapy in patients with tennis elbow. *Br J Sports Med*. 2010 Jun;44(8):584-7.
22. Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2013 Mar;41(3):625-35.
23. Gündüz R, Malas FÜ, Borman P, Kocaoğlu S, Özçakar L. Physical therapy, corticosteroid injection, and extracorporeal shock wave treatment in lateral epicondylitis. Clinical and ultrasonographical comparison. *Clin Rheumatol*. 2012 May;31(5):807-12.

COVID-19 Enfeksiyonu Olan Geriatrik Hastalarda Yoğun Bakıma Yatışı Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

RISK FACTORS FOR INTENSIVE CARE UNIT ADMISSION AND MORTALITY IN GERIATRIC PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

Pınar ŞEN¹, Tuna DEMİRDAL¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Türkiye

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemisinde yaşa bağlı hastalık insidansı ve ölüm oranlarının artış gösterdiği; özellikle komorbiditenin yanı sıra fiziksel, psikolojik ve sosyal etkenlerin yaşlı bireyleri diğer yaş gruplarına göre daha çok etkilediği bildirilmektedir. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan geriatrik hastalarda yoğun bakıma yatışı ve mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle 1 Mayıs 2020 - 1 Ağustos 2020 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 65 yaş ve üstü hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. İzleminde yoğun bakıma yatırılan ya da ölen hastalar çalışma grubu, serviste takibi devam eden ya da sağ kalan hastalar ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastaların hastaneye yatış anında elde edilen verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 151 hasta dahil edildi. Hastaların 76 (%50,3)'sı erkekti ve medyan yaş 75 yıl (69-83 yıl) idi. En az bir komorbid hastalık bulunan 106 (%70,2) hasta vardı. Servis izleminde 53 (%35,1) hasta yoğun bakıma alınırken, tüm hastaların 38 (%25,2)'i kaybedildi. Serum glukoz, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), direk bilirubin, CRP (C-reaktif protein), prokalsitonin, lökosit, lenfosit, nötrofil, D-dimer, ferritin, PT (protrombin zamanı) ve INR düzeyleri hem yoğun bakıma yatan hem de ölen hastalarda anlamlı parametreler iken; serum kreatinin ve troponin düzeyleri sadece ölen hastalarda daha yüksek saptandı.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı hastaların başvuruları sırasında nefes darlığı olması ve bozulmuş laboratuvar değerleri yoğun bakıma yatış ve prognoz açısından yol gösterici potansiyele sahiptir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; geriatri; prognoz; yaşlı; yoğun bakım

Pınar ŞEN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji, Türkiye

E-posta: pinarozdemirsan@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1365-3329>

ABSTRACT

Aim: It has been reported that the incidence of age-related diseases and mortality rates have increased in the COVID-19 pandemic. In addition to comorbidity; physical, psychological and social factors affect older individuals more than other age groups. In our study, we aimed to determine the factors affecting the intensive care unit (ICU) admission and mortality in hospitalized geriatric patients due to COVID-19 infection.

Material and Methods: Demographic, clinical and laboratory data of hospitalized patients aged 65 and over between 1 May 2020 and 1 August 2020 due to COVID-19 infection were evaluated retrospectively. Patients who were admitted to the ICU or died during their follow-up were included in the study group and patients who were followed up in the service or survived were included as the control group. The data obtained from all patients at the time of hospitalization were statistically evaluated.

Results: One hundred and fifty-one patients were included in the study. Seventy-six (50.3%) of them were male and the median age was 75 (69-83) years. There were 106 (70.2%) patients with at least one comorbid disease. During the follow-up, 53 (35.1%) patients were admitted to the ICU and 38 (25.2%) patients died. While serum glucose, AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), direct bilirubin, CRP (C-reactive protein), procalcitonin, leukocyte, lymphocyte, neutrophil, D-dimer, ferritin, PT and INR levels are significant parameters in both critically ill and deceased patients; serum creatinine and troponin levels were found to be higher only in patients who died.

Conclusion: The dyspnea and impaired laboratory values of elderly patients hospitalized due to COVID-19 infection have the potential to guide the ICU admission and prognosis.

Keywords: COVID-19; geriatrics; prognosis; intensive care; elderly

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 insidansının genç ve orta yaşlı yetişkinlerde daha yüksek olduğunu, yaşla birlikte ölüm oranlarının arttığını belirtmektedir (1). Yaşlı nüfusun giderek artması, COVID-19 enfeksiyonunu geriatric yaş grubunda daha önemli hale getirmektedir. Ülkemizde 65 yaş ve üstü nüfus sekiz milyonu aşmış olup tüm nüfusun yaklaşık %9,7' sini oluşturmaktadır (2). Ağır seyirli COVID-19 enfeksiyonunun ileri yaş ile ilişkisi birçok nedene bağlı olabilir. Temel olarak tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi geriatric yaş grubunda fizyolojik, anatomik ve bağışıklık savunma sistemlerindeki zayıflamaya bağlı olarak enfeksiyonun daha ağır seyredebildiği görüşü hakim olsa da hastalığın doğası henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3-4). İleri yaş grubunda COVID-19'a yönelik alınacak önlemler açısından yoğun bakıma yatışı ve mortaliteyi belirleyen klinik faktörlerin belirlenmesi faydalı olacaktır.

COVID-19 enfeksiyonu özellikle geriatric hastalarda alışılmadık klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir (3). COVID-19 tarama stratejilerinin hastalığın tipik bulgularına dayandığı düşünüldüğünde, kemik iliği baskılanması, altta yatan kronik hastalıklar ve buna bağlı ilaç kullanımı gibi durumlar yaşlı yetişkinlerin klinik ve laboratuvar verilerinin incelenmesinde farklı bir bakış açısı ihtiyacı yaratmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda yaş ile klinik ve laboratuvar bulgularının arasındaki ilişkinin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte, ülkemizde geriatric yaş grubu içinde ağır seyirli enfeksiyonu öngören faktörlerle ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 65 yaş ve üstü hastalar arasında yoğun bakıma yatışı ve ölüm gelişecek olanlarda etkilenen parametreleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle 1 Mayıs 2020 - 1 Ağustos 2020 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesi'ne yatırılarak izlenen 65 yaş ve üstü hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmanın geriye dönük olması sebebiyle veriler hastane bilgi yönetim sisteminden taranarak elde edilmiş olup bu sebeple hastalardan onam alınmadı. Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastaneye ayaktan başvuran ve güncel T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne (5) göre olası vaka tanımına uyan tüm hastalardan alınan nazofarengeal numuneye RT-PCR (Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi uygulandı. COVID-19 enfeksiyonu ön tanısı ile hastaneye yatırılan ve PCR ile SARS-CoV-2 RNA'sı pozitif saptanan 65 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. PCR testi negatif sonuçlanan hastalar, 65 yaş altındaki hastalar, COVID-19 dışında enfeksiyon hastalığı şüphesi olan hastalar, ağır klinik seyre sebep olabilecek ek hastalığı olanlar, yoğun bakıma yatış ya da ölüm sebebi olan durumun COVID hastalığı ile açıklanamayacak olan, izlemi sırasında sekonder enfeksiyonlar gelişen ve hastane izleminde takipten çıkan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Takibinde servis izlemi devam eden ve sağ kalan hastalar kontrol grubu, yoğun bakıma yatırılan ya da ölen hastalar çalışma grubu olarak alındı. Hasta verileri hastanenin bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane yatışının ilk gününde bakılan laboratuvar verileri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların incelenen parametreleri hastanın demografik verileri, başvuru anındaki klinik özellikleri, rutinde istenen laboratuvar tetkikleri ve takip bulguları olarak belirlendi. Çalışma periyodu içinde güncel olan T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne (5) göre hastaların takibi, yoğun bakıma alınma endikasyonu ve tedavisi belirlendi.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS version 22,0 yazılım programı (Statistical Package for the Social Science; IBM Corp, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Değişkenlerin normal

dağılım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Tanımlayıcı analiz sonuçları normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için medyan ve %25-%75 yüzdeler olarak verildi. Çalışma ve kontrol grupları arasında normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student-t testi, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney testi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 151 hasta dahil edildi. Hastaların 76 (%50,3)'sı erkekti ve medyan yaş 75 yıl (69-83 yıl) idi. En az bir komorbid hastalık bulunan 106(%70,2) hasta olup bu hastaların 66(%43,7)'sında hipertansiyon, 41(%27,2)'inde diyabet, 31(%20,5)'inde kronik kalp hastalığı,22 (%14,6)'sında kronik akciğer hastalığı, 20(%13,2)'sinde kronik böbrek yetmezliği, 8(%5,3)'inde malignite, 6 (%4)'sında serebrovasküler hastalık ve 1(%0,7)' inde kronik karaciğer hastalığı bulunmaktaydı.

Hastaneye yatış sırasında var olan bulgular değerlendirildiğinde; 31(%20,5) hastada ateş, 45(%29,8) hastada öksürük, 11(%7,3) hastada kas ağrısı, 40(%26,5) hastada nefes darlığı ve 3(%2) hastada ishal bulunmaktaydı.

Tüm hastaların %13,3(20/150)'ünde lökopeni (<4 K/uL), %19,3(29/150)' ünde lökositoz (>11 K/uL), %42 (63/150)' sinde anemi (kadınlarda <12 g/dL, erkeklerde <13 g/dL), %20,7(31/150)' sinde trombositopeni (<150 K/uL), %34 (17/50)'ünde troponin yüksekliği (>0,02 ng/mL), %71,5 (103/144)'inde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği (>10 mg/L), %16,9 (12/71)' unda yüksek prokalsitonin düzeyleri (>0,5 ng/mL) mevcuttu. Ferritin düzeyi 500 ng/mL üstünde olan hasta oranı %19,2 (5/26) iken D-dimer düzeyi >1000 ng/mL olan hasta oranı %11,1 (8/72) idi.

Servis izleminde 53(%35,1) hasta yoğun bakıma alındı. Hastane yatışı sırasında nefes darlığı bulunan hastaların yoğun bakıma yatış oranı daha yüksek bulundu (p<0,001).

Laboratuvar değerlerinden düşük lenfosit ile yüksek CRP, prokalsitonin, nötrofil, D-dimer, ferritin ve PT düzeyleri ölen hastalarda anlamlı parametreler olarak saptandı. Yoğun bakımda ve serviste izlenen hastaların

glukoz, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin hasta grubunda referans değerleri aralığında aminotransferaz), direk bilirubin, lökosit ve INR düzeyleri bulunmaktaydı (Tablo 1). arasındaki fark istatistiksel anlamlı saptansa da, her iki

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonu olan 65 yaş ve üstü hastalarda yoğun bakıma yatış durumunda klinik ve laboratuvar bulgular

	Yoğun bakıma yatış (+) (n=53, %35,1)	Yoğun bakıma yatış (-) (n=98, %64,9)	P
Yaş (yıl) (medyan, %25-%75 persentil)	75 (71-83)	75,5 (68-83,2)	0,648
Erkek cinsiyet (n,%)	29 (%54,7)	47 (%48)	0,428
Komorbidite (n,%)	37 (%69,8)	69 (%70,4)	0,939
Diyabet (n,%)	15 (%28,3)	26 (%26,5)	0,815
Kronik böbrek hastalığı (n,%)	6 (%11,3)	14 (%14,3)	0,608
Kronik kalp hastalığı (n,%)	11 (%20,8)	20 (%20,4)	0,960
Kronik karaciğer hastalığı (n,%)	1 (%1,9)	-	-
Kronik akciğer hastalığı (n,%)	8 (%15,1)	14 (%14,3)	0,893
Serebrovasküler hastalık (n,%)	3 (%5,7)	3 (%3,1)	0,424
Hipertansiyon (n,%)	19 (%35,8)	47 (%48)	0,152
Malignite (n,%)	5 (%9,4)	3 (%3,1)	0,130
Bulgular			
Ateş (n,%)	9 (%17)	22 (%22,4)	0,427
Öksürük (n,%)	13 (%24,5)	32 (%32,7)	0,297
Kas ağrısı (n,%)	2 (%3,8)	9 (%9,2)	0,330
Nefes darlığı (n,%)	24 (%45,3)	16 (%16,3)	<0,001
İshal (n,%)	1 (%1,9)	2 (%2)	>0,999
Laboratuvar			
Glukoz (mg/dL)	138 (101-198)	112,5 (100-141,7)	0,041
AST (U/L)	30 (19,7-46)	21 (16,5-31)	<0,001
ALT (U/L)	20 (14,5-32,5)	16 (12-22)	0,006
Serum kreatinin (mg/dL)	0,9 (0,8-1,7)	1 (0,8-1,2)	0,359
Direk bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,2-0,4)	0,2 (0,1-0,2)	0,034
İndirek bilirubin (mg/dL)	0,3 (0,2-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,506
Total protein (g/dL)	5,6±0,9	6,1±0,4	0,146
Albümin (g/dL)	3,2±0,6	3,7±0,5	0,067

LDH (U/L)	242 (220-276)	196 (196-196)	0,127
GGT (U/L)	53,5 (26-87,5)	19 (17-32)	0,078
ALP (U/L)	93,5 (77,7-115)	72 (58-84)	0,119
Kreatin kinaz (U/L)	92 (36-338)	69,5 (42-93,7)	0,717
CRP (mg/L)	112,1 (56,1-183,9)	21,2 (3-65)	<0,001
Prokalsitonin (µg/L)	0,2 (0,1-0,6)	0,07 (0-0,1)	<0,001
Lökosit (x10 ⁹ /L)	9,6 (6,6-12,9)	6,8 (4,5-8,6)	<0,001
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	0,9 (0,6-1,4)	1,2 (0,9-1,7)	0,007
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	7,8 (4,7-10,4)	4,5 (2,8-6,3)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	12 (10-14)	12 (11-13)	0,764
Trombosit (x10 ⁹ /L)	217 (148,5-300,5)	204 (154,5-274)	0,797
Troponin (ng/mL)	0,03 (0,006-0,1)	0,01 (0,006-0,019)	0,059
D-dimer (ng/mL)	380,5 (264,2-2764,2)	254 (157,5-414,7)	0,014
Ferritin (ng/mL)	435,3 (156,8-910,8)	150 (95,3-324)	0,016
PT (sn)	13,7 (12,2-15,6)	11,9 (11,1-13)	<0,001
INR	1,1 (1-1,3)	1 (0,9-1,1)	<0,001

***AST:** Aspartat transaminaz, **ALT:** Alanin transaminaz, **GGT:** Gama-glutamil transferaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **CRP:** C-reaktif protein, **PT:** Protrombin zamanı, **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran.

Yoğun bakıma yatan ve servis izleminde kalan hastalarda cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastaneye başvuru sırasında ateş, öksürük, kas ağrısı, ishal şikayetlerinin olması, laboratuvar parametrelerinden kreatinin, indirek bilirubin, LDH (laktat dehidrogenaz), GGT (gama-glutamil transferaz), ALP (alkalen fosfataz),

CK (kreatin kinaz), total protein, albümin, hemoglobin, trombosit ve troponin düzeyleri benzerdi (Tablo 1).

Çalışmaya alınan tüm hastaların 38 (%25,2)' i kaybedildi. Hastane başvurusu sırasında nefes darlığı bulunan ve hipertansiyonu olan hastalarda ölüm oranı daha yüksekti (p=0,034 ve p<0,001) (Tablo 2).

Tablo 2. COVID-19 enfeksiyonu olan 65 yaş ve üstü hastalarda ölüm durumunda klinik ve laboratuvar bulgular

	Ölüm (+) (n=38, %25,2)	Ölüm (-) (n=113, %74,8)	P
Yaş (yıl) (medyan, %25-%75 persentil)	78 (73-83,2)	74 (68-83)	0,121
Erkek cinsiyet (n,%)	21 (%55,3)	55 (%48,7)	0,482
Komorbidite (n,%)	26 (%68,4)	80 (%70,8)	0,782
Diyabet (n,%)	11 (%28,9)	30 (%26,5)	0,774
Kronik böbrek hastalığı (n,%)	6 (%15,8)	14 (%12,4)	0,593
Kronik kalp hastalığı (n,%)	8 (%21,1)	23 (%20,4)	0,927
Kronik karaciğer hastalığı (n,%)	1 (%2,6)	-	-
Kronik akciğer hastalığı (n,%)	5 (%13,2)	17 (%15)	0,776
Serebrovasküler hastalık (n,%)	3 (%7,9)	3 (%2,7)	0,168
Hipertansiyon (n,%)	11 (%28,9)	55 (%48,7)	0,034

Malignite (n,%)	4 (%10,5)	4 (%3,5)	0,110
Bulgular			
Ateş (n,%)	8 (%21,1)	23 (%20,4)	0,927
Öksürük (n,%)	11 (%28,9)	34 (%30,1)	0,894
Kas ağrısı (n,%)	1 (%2,6)	10 (%8,8)	0,292
Nefes darlığı (n,%)	20 (%52,6)	20 (%17,7)	<0,001
İshal (n,%)	-	3 (%2,7)	-
Laboratuvar			
Glukoz (mg/dL)	139 (103,2-210,2)	115 (100-150)	0,043
AST (U/L)	35 (18,5-54)	22 (17-31)	0,001
ALT (U/L)	20 (13,5-33,2)	16 (12-22,7)	0,020
Serum kreatinin (mg/dL)	1,3 (0,9-2,3)	0,9 (0,8-1,2)	0,001
Direk bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,2-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,131
İndirek bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,1-0,4)	0,785
Total protein (g/dL)	5,7±1	5,7±0,7	0,887
Albümin (g/dL)	3±0,6	3,4±0,6	0,089
LDH (U/L)	234 (220-622)	242 (200,5-261,5)	0,655
GGT (U/L)	51,5 (24-59)	32 (19-104)	0,884
ALP (U/L)	93,5 (77,7-103,7)	84 (58-114)	0,526
Kreatin kinaz (U/L)	97,5 (32,7-249,7)	67 (39-108)	0,513
CRP (mg/L)	147,1 (83,6-194)	26 (3,3-68,4)	<0,001
Prokalsitonin (µg/L)	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0-0,2)	<0,001
Lökosit (x10 ⁹ /L)	10 (6,2-14,2)	6,9 (4,9-8,7)	<0,001
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	0,9 (0,6-1,2)	1,2 (0,9-1,8)	<0,001
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	8,5 (4,6-12)	4,8 (3-6,6)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	12 (10-14)	12 (11-13)	0,428
Trombosit (x10 ⁹ /L)	209,5 (141-300,2)	208,5 (155,5-277,5)	0,895
Troponin (ng/mL)	0,07 (0,02-0,1)	0,007 (0,004-0,02)	<0,001
D-dimer (ng/mL)	1836 (453-3503,5)	262,5 (162,7-394,5)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	904 (158-1650)	167,4 (110,2-415,5)	0,248
PT (sn)	13,8 (12,2-15,7)	12 (11,3-13,5)	<0,001
INR	1,2 (1-1,3)	1 (1-1,6)	0,001

*AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C-reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

Laboratuvar değerlerinden düşük lenfosit ile yüksek CRP, prokalsitonin, nötrofil, kreatinin, troponin, D-dimer ve PT düzeyleri ölen hastalarda anlamlı parametreler olarak saptandı. Ölen ve sağ kalan hastaların glukoz, AST, ALT, lökosit ve INR düzeyleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı saptansa da, her iki hasta grubunda referans değerleri aralığında bulunmaktaydı (Tablo 2).

Cinsiyet, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp hastalığı, malignite, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, ateş, ishal, kas ağrısı, öksürük, direk bilirubin, indirek bilirubin, LDH, GGT, ALP, CK, total protein, albümin, hemoglobin, trombosit ve ferritin seviyeleri ölen ve sağ kalan hastalar arasında benzerdi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çeşitli sınıflandırmalar ve farklı yaş kriterleri mevcut olsa da Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre 65 yaş ve üzeri kişiler yaşlı olarak kabul edilmektedir (1). Tıp alanındaki gelişmeler ve teknolojik ilerleme sayesinde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfus sayısı giderek artmaktadır (6). Yaşlı nüfusta en sık ölüm sebebinin kronik hastalıklar olduğu bildirilmektedir (7). Tüm yaş grubundaki sağlıklı bireylerde ağır seyirli COVID-19 enfeksiyonu ile karşılaşılabilir de ileri yaş grubunda bu oran daha yüksektir (6-7). COVID-19 pandemisinde birçok bilinmeyen olduğu gibi, yaşlı hasta grubunda kronik hastalıkların COVID-19 seyrindeki rolü ile ilgili çelişkili bulgular mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda diyabet, hipertansiyon, immünsüpresif durumlar, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek ve karaciğer hastalığının COVID-19 enfeksiyonunda ağır hastalık ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8-9). Çalışmamızda incelediğimiz COVID-19 ile enfekte yaşlı hastalarda beklendiği üzere komorbid hastalık oranı yüksek bulundu. Yoğun bakıma yatış açısından komorbid hastalıklar risk oluşturmazken, ölen hastalarda hipertansiyon sıklığının sağ kalan hastalara göre anlamlı oranda yüksek saptandığını gösterdik. Ölen hastalarda saptanan hipertansiyon görülme oranındaki yükseklik, hasta yaşı ile ilgili risk altındaki bireylere özel hastalık prevalansı ile uyumlu olabilir (7). Ağır COVID-19 enfeksiyonu ile komorbiditeler arasındaki ilişkiyi aydınlatılabilmek için ileriye yönelik çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır.

Yaşlı erişkinlerde gelişen enfeksiyon bulguları genç yaş gruplarına kıyasla farklı seyredebilmektedir (10). Yaşlılarda öksürük refleksi kaybı, mukozal bariyer etkinliğinin azalması gibi immünolojik fonksiyon kaybının yanı sıra eşlik eden komorbid hastalıklar ve malnütrisyon sebebiyle enfeksiyon gelişen bölgeye özgü beklenen tipik klinik bulgular görülmeyebilir (6-10). COVID-19 enfeksiyonu olan yaşlılarda bilinç durumunda değişiklik, ateş yanıtında azalma ve abdominal ağrıyı içerebilen atipik bulgular tanıda gecikmeye sebep olabilmektedir (11). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan 60 yaş üstü hastaların klinik verileri incelenmiştir (12). Bu çalışmada ateş, öksürük, nefes darlığı

ve halsizlik en sık saptanan bulgular olup, tanı anında artmış solunum hızı ve nefes darlığı varlığı mortaliteyi öngören risk faktörleri olarak gösterilmiştir (12). İncelediğimiz hastalarda en sık görülen bulgular sırasıyla öksürük, nefes darlığı ve ateş yüksekliği iken, nefes darlığı olan hastalarda hem yoğun bakıma yatış hem de ölüm oranını daha yüksek saptadık. Nefes darlığı, bozulmuş solunum fonksiyonunun göstergesi olması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu akciğer lezyonlarının ciddiyetini yansıtabilir. COVID-19' a bağlı bozulmuş oksijenizasyon, kronik kardiyovasküler ve solunumsal hastalık gibi komorbiditelerin eklenmesiyle yaşlı hastalarda kötü klinik gidiş oranlarını artırabilir.

COVID-19' un seyrini takip etmek için rutin kan testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Laboratuvar parametreleri kendi kendini sınırlayamayan ağır enflamatuvar reaksiyonları ve sitokin fırtınası gelişme riski yüksek hastaları belirlemede fayda sağlayabilir (10). Tam kan sayımına ait parametreler, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, CRP ve ferritin gibi akut enflamatuvar belirteçler COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir (12-13). İleri yaş grubundaki hastalarda laboratuvar parametrelerinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (10-12-14). Tek merkezli geriye yönelik yapılmış bir çalışmada yaşlı hastalarda lenfopeni ve CRP yüksekliği oranı daha fazla bulunmuşken; 4 haftalık takibe dayalı başka bir çalışmada yaşlı hastalarda nötrofil düzeyi, böbrek fonksiyon belirteçleri ve koagülasyon parametreleri daha yüksek iken lenfosit, monosit ve trombosit düzeyi daha düşük saptanmıştır (12-14). Çalışmamızda ise tam kan sayımına ait parametreler, karaciğer fonksiyon testleri, akut enflamatuvar belirteçler ve koagülasyon parametreleri yoğun bakıma alınan yaşlı hastalarda anlamlı parametreler iken; ölen yaşlı hastalarda aynı parametrelere ek olarak kreatinin ve troponin düzeyleri mortal seyreden hastalarda daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçiren yaşlı hastalarda hastaneye kabul sırasında özellikle yüksek enfeksiyon belirteçleri, böbrek fonksiyon testleri ve miyokardiyal hasar belirteçleri, klinik olarak kötü seyri öngörmede fayda sağlayabilir.

Çalışmamızın tek merkezli oluşu ve geriye dönük tasarımı başlıca kısıtlılığı oluşturmaktadır. Bu sebeple bazı hastalara ait verilerin eksikliği sebebi ile yoğun bakım yatışı ve mortalite açısından anlamlı bulunan risk faktörlerinin birbiri ile ilişkisini irdelenecek regresyon analizi uygulanamadı. Geriatrik yaş gruplarına göre değişen risk faktörlerinin eksik veriler sebebiyle irdelenememesi diğer bir kısıtlılığı oluşturmaktadır. Yine çalışmamızın retrospektif oluşu sebebiyle COVID-19'a özgül belirteçler incelenememiştir. Ayrıca, yoğun bakıma yatan hastalarda istatistik olarak farklı bulunan CRP, prokalsitonin, lökosit, lenfosit, nötrofil, D-dimer, ferritin, PT, INR vb. laboratuvar parametreleri, farklı nedenle yoğun bakıma yatan, benzer koma skalası, komorbid durumu ve yaştaki diğer hasta grubunda da yüksek bulunabilir, bu nedenle bu parametreler COVID-19 enfeksiyonu için özgül değildir.

SONUÇ

Elde ettiğimiz bulgular ışığında, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı hastaların başvuruları sırasında nefes darlığı olması ve bozulmuş laboratuvar değerleri yoğun bakıma yatış ve prognozu öngörme açısından yol gösterici potansiyele sahip olabilir. Bu parametrelerin COVID 19 enfeksiyonu dışında diğer hasta gruplarından ayırt edici özelliklerle birlikte değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca olgu sayısını daha arttırarak pandeminin farklı dönemleri de içerecek ve çok değişkenli analizlerin yapılmasını sağlayacak şekilde COVID 19'a özgül belirteçlerin inceleneceği çalışmaların tasarlanması, hastalık yönetimi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Batsis JA, Daniel K, Eckstrom E, Goldlist K, Kusz H, Lane D, et al. Promoting Healthy Aging During COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(3):572-580. doi: 10.1111/jgs.17035.
2. Yakar M, Özgür EM. Türkiye'de Nüfus Yaşlanması, Yerel Düzeyde Tehlike Çanları Çalıyor. *Coğrafya Derg.* 2022(44):231-50.
3. Öcal N, Yavuz Veizi BG, Cüce F, Yılmaz G, Taşkın G, Acar YA, et al. How did COVID-19 pandemic

affect the older patients? Comparison of clinical features in older versus younger patients. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2020;23:434-445. doi: 10.31086/tjgeri.2020.181.

4. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (2019-n CoV Hastalığı) Rehberi.25 Şubat 2020.
6. Altın Z. Covid-19 pandemisinde yaşlılar. *Tepecik Eğitim. Ve Araşt. Hast. Dergisi.* 2020;30:49-57.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Nystad W, Hjellvik V, Larsen IK, Ariansen I, Helland E, Johansen KI, et al. Underlying conditions in adults with COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140(13). doi: 10.4045/tidsskr.20.0512.
10. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Agnano V, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1599-1608. doi: 10.1007/s40520-020-01631-y.
11. Goetzl EJ, Huang MC, Kon J, Patel K, Schwartz JB, Fast K, et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging. *FASEB J.* 2010;24(9):3580-3589. doi: 10.1096/fj.10-160911.
12. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-

- week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639-645. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
13. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:11-18. doi: 10.1111/ijlh.13229. PMID: 32311826; PMCID: PMC7264622.
 14. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):e14-e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.

Risk factors and mortality associated with Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections; a tertiary hospital experience from Türkiye

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSİELLA PNEUMONIAE* KAN DOLAŞIM YOLU ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRÜ VE MORTALİTE; TÜRKİYEDEN BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANE DENEYİMİ

 Tuba TATLI KIŞ¹,  Yıldız TEZEL²,  Feride TAMAY TATLI³,  Süleyman YILDIRIM⁴,  Can BİÇMEN⁵,  Cenk KIRAKLI⁴

¹Health Sciences University İzmir Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, İzmir, Türkiye

²İzmir City Hospital, Department of Intensive Care Unit, İzmir, Türkiye,

³Health Sciences University İzmir Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases, İzmir, Türkiye

⁴Health Sciences University İzmir Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Intensive Care Unit, İzmir, Türkiye

⁵Health Sciences University İzmir Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Microbiology, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objectives: *Klebsiella pneumoniae* is one of the most important multidrug-resistant microorganisms. Among the infections caused by Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), bloodstream infections (BSI) have the highest mortality rate. The aim of this study was to evaluate the risk factors associated with healthcare-associated CRKP BSI, mortality rates of *K. pneumoniae* BSI and the factors affecting mortality in patients followed in the intensive care unit (ICU).

Material and Methods: This study was designed as a retrospective case-control study. Patients were divided into two groups according to their carbapenem resistance; Group 1: Patients with CRKP growth in blood cultures and Group 2: Patients with carbapenem sensitive *K. pneumoniae* (CSKP) growth in blood cultures. Clinical and demographic characteristics, 14-day and all-cause mortality rates and factors affecting mortality were compared between the groups.

Results: Rates of having higher body mass index, having DM, ICU admission due to COVID-19, prior use of carbapenems, a longer ICU stay before the infection were significantly higher in the CRKP group compared to CSKP group. In multivariate regression analysis having DM, ICU admission due to COVID-19, prior use of carbapenems, CRRT in the ICU were risk factors for CRKP BSI. When ICU deaths due to all causes are evaluated, only infection with CRKP was found to be a risk factor for ICU mortality.


Conclusions: Detection of CRKP BSI risk factors is important. In our study, the presence of CRKP BSI was found to be an independent risk factor for mortality in ICUs.

Keywords: Bloodstream infections, Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, Intensive care unit.

Tuba TATLI KIŞ

Health Sciences University İzmir Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, İzmir, Türkiye

E-posta: tubatatlii@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6952-3748>

ÖZ

Amaç: *Klebsiella pneumoniae*, en önemli çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalardan biridir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nin (CRKP) neden olduğu enfeksiyonlar arasında, kan dolaşım yolu enfeksiyonları (KDYE) en yüksek ölüm oranına sahiptir. Bu çalışmanın amacı, sağlık bakımıyla ilişkili CRKP KDYE ile ilişkili risk faktörlerini, *K. pneumoniae* KDYE ölüm oranlarını ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif bir vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastalar karbapenem dirençlerine göre iki gruba ayrıldı; Grup 1: Kan kültürlerinde CRKP üremesi olan hastalar ve Grup 2: Kan kültürlerinde karbapenem duyarlı *K. Pneumoniae* (CSKP) üremesi olan hastalar. Gruplar arasında klinik ve demografik özellikler, 14 günlük ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranları ve mortaliteyi etkileyen faktörler karşılaştırıldı.

Bulgular: CRKP grubunda daha yüksek vücut kitle indeksi, DM, COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma yatış, daha önce karbapenem kullanımı, enfeksiyondan önce daha uzun süre yoğun bakımda kalma oranları CSKP grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Çok değişkenli regresyon analizinde DM, COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma yatış, daha önce karbapenem kullanımı, yoğun bakımda devamlı renal replasman tedavisi CRKP KDYE için risk faktörleriydi. Tüm nedenlere bağlı yoğun bakım ölümleri değerlendirildiğinde, yalnızca CRKP enfeksiyonunun yoğun bakım mortalitesi için bir risk faktörü olduğu bulundu.

Sonuç: CRKP KDYE risk faktörlerinin tespiti önemlidir. Çalışmamızda CRKP KDYE varlığının yoğun bakımlarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kan dolaşım yolu enfeksiyonu, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, yoğun bakım ünitesi

Klebsiella pneumoniae is a member of the *Enterobacteriaceae* family and one of the most important multidrug-resistant microorganisms. Carbapenem-resistant *K. Pneumoniae* (CRKP) is one of the microorganisms listed as Priority 1 (critical) in the World Health Organization's (WHO) priority list for the research and development of new antibiotics for antibiotic-resistant bacteria (1). Among the infections caused by CRKP, bloodstream infections (BSI) have the highest mortality rate. (2-3). Therefore, determination of the risk factors causing CRKP BSIs and the factors affecting mortality is important in terms of improving the results and preventing modifiable factors. Antibiotic resistance is one of the biggest growing public health threats and a worldwide priority. According to recent assessments by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC),

antimicrobial resistance was responsible for 670,000 drug-resistant bacterial infections in the European region in 2020 and 2.8 million antibiotic-resistant infections in the United States (US) in 2017 (4-5). According to WHO's Antimicrobial resistance surveillance data, the rate of carbapenem resistance in *K. pneumoniae* strains in Turkey increased from 32% in 2017 to 49% in 2021 (6). There are studies in the literature investigating the risk factors of CRKP infections (3). This study is important because it evaluated the risk factors associated with healthcare-associated CRKP BSI, mortality rates of *K. pneumoniae* BSI and factors affecting mortality in patients followed up in the intensive care unit (ICU).

METHODS

This retrospective case-control study was performed in İzmir Suat Seren Hospital in Turkey.

Study population and design

Patients older than 18 years with positive blood cultures for *K. pneumoniae* between January 2017 and December 2022 were included. A healthcare-associated BSI was defined as a positive blood culture from a peripheral vein or a central catheter obtained at least 48 hours after hospitalization. Clinical signs of bacteremia were considered to be the presence of at least one of fever, chills or hypotension.

Study protocol

Patients were divided into two groups according to their carbapenem resistance; **Group 1:** Patients with CRKP growth in blood cultures and **Group 2:** Patients with carbapenem sensitive *K. pneumoniae* (CSKP) growth in blood cultures. Information on clinical and demographic characteristics, 14-day and all-cause mortality rates were evaluated in Group 1 and Group 2. Patients were divided into survival and death groups according to the prognosis until hospital discharge and differences in clinical data between the two groups were compared.

Microbiological Analysis

Blood culture samples were properly collected and delivered to the laboratory and loaded into the automated blood culture device (BacTAlert, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) for incubation, shaking and monitoring processes. When a positive signal for growth was received, gram staining was performed for microscopic examination. At the same time, subcultures from positive bottles were done into enriched chocolate, eosin methylene blue and 5% sheep blood agar media and incubated at 37°C for 18-24 hours. Pure colonies were selected from the plates where growth was detected, and conventional biochemical methods and automated BD Phoenix system (Becton Dickinson Instrument Systems, Sparks, USA) were used for bacterial identification at species level. Drug susceptibility testing was performed by using both disc diffusion method and automated BD Phoenix system. The susceptibility results were evaluated according to the recommendations of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Statistical Analysis

Continuous data were represented by the median and interquartile range since they were not normally distributed. Categorical data were represented by n (%). Continuous data were compared with Mann-Whitney U test, and categorical data were compared with Chi-Square test or Fisher exact test. Multivariate regression analysis was performed for risk factors associated with the isolation of CRKP and ICU mortality. The variables that were found to be associated with isolating CRKP or ICU mortality in univariate analysis were included in multivariate regression analysis. A P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 77 patients were included in the final analysis; 53 (69%) of them were male, and the median age was 69 years. Forty-two isolates were CRKP, and 35 isolates were CSKP. The frequency of DM was significantly higher in the CRKP group [18/42 (42.9%)] compared to the CSKP group [3/35 (8.6%)] ($p=0.001$). Similarly, COVID-19 was significantly higher in the CRKP group [21/42 (50.0%)] compared to the CSKP group [4/35 (11.4%)] ($p<0.001$). Other comorbid diseases were similar in both groups (Table-1).

Table 1. Demographic features and clinical characteristics of patients

	All patients (n=77)	CRKP (n=42)	CSKP (n=35)	P value
Age, median (IQR), years	69 (56 – 73)	69 (58 – 73)	67 (44 – 75)	0.376
Gender, male, n (%)	53 (68.8)	28 (66.7)	25 (71.4)	0.653
Body Mass Index, median (IQR), kg/m ²	24.2 (22.1– 27.7)	25.1 (22.9 – 29.3)	23.4 (21.2 – 25.2)	0.025
Coronary artery disease, n (%)	4 (5.2)	3 (7.1)	1 (2.9)	0.399
Myocardial infarction, n (%)	9 (11.7)	7 (16.7)	2 (5.7)	0.136
COPD, n (%)	25 (32.5)	13 (31.0)	12 (34.3)	0.100
Diabetes mellitus, n (%)	21 (27.3)	18 (42.9)	3 (8.6)	0.001
Solid organ malignancy, n (%)	19 (24.7)	9 (21.4)	10 (28.6)	0.467
COVID-19, n (%)	25 (32.5)	21 (50.0)	4 (11.4)	<0.001
APACHE-2, median (IQR)	18 (13 – 24)	21 (15 – 24)	16 (12 – 23)	0.118
Invasive mechanical ventilation, n (%)	58 (75.3)	35 (83.3)	23 (65.7)	0.074
Presence of central venous catheter, n (%)	28 (36.4)	12 (28.6)	16 (45.7)	0.119
Use of vasopressor, n (%)	20 (26.0)	14 (33.3)	6 (17.1)	0.107
Continue renal replacement therapy, n (%)	19 (24.7)	14 (33.3)	5 (14.3)	0.054
Prior antibiotic use, n (%)				
Carbapenems	35 (45.5)	26 (61.9)	9 (25.7)	0.001
Broad-spectrum cephalosporins	18 (23.4)	11 (26.2)	7 (20.0)	0.523
Fluoroquinolones	13 (16.9)	6 (14.3)	7 (20.0)	0.505
Piperacillin-tazobactam	19 (24.7)	8 (19.0)	11 (31.4)	0.210
Glycopeptides	8 (10.4)	4 (9.5)	4 (11.4)	0.758
Antifungals	9 (11.7)	5 (11.9)	4 (11.4)	0.948
Prior chemotherapy use, n (%)	9 (11.7)	3 (7.1)	6 (17.1)	0.174
Length of stay in Intensive Care Unit before infection, median (IQR), days	11 (3 – 23)	14 (5 – 28)	7 (2 – 20)	0.033
Total length of stay in hospital, median (IQR), days	24 (13 – 48)	29 (18 – 51)	21 (9 – 45)	0.076
Mortality on day 14, n (%)	23 (29.9)	17 (40.5)	6 (17.1)	0.025
Intensive care unit mortality, n (%)	52 (67.5)	33 (78.6)	19 (54.3)	0.023

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; COVID-19, Coronavirus Disease-19; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CRKP, Carbapenem Resistant *K. pneumoniae*; CSKP, Carbapenem Sensitive *K. pneumoniae*; IQR, Interquartile Range.

Higher body mass index [in the CRKP group, median 25.1 (IQR 22.9 – 29.3), in the CSKP group, median 23.4 (IQR 21.2 – 25.2) $p=0.025$], having DM [in the CRKP group, median 18/42 (%42.9) in the CSKP group, 3/35 (%8.6) $p=0.01$], ICU admission due to COVID-19 [in the CRKP group, 21/42 (%50.0) in the CSKP group, 4/35 (%11.4) $p<0.001$], prior use of carbapenems [in the CRKP group, median 26/42 (%61.9) in the CSKP group, 9/35 (%25.7) $p=0.001$] and a longer ICU stay before the infection [in the CRKP group, median 24 (IQR 13 – 39), in the CSKP group,

median 10 (IQR 4 – 30) $p=0.002$] were found to be associated with isolating CRKP (Table-1).

Having DM was found to be the most important risk factor for CRKP in multivariate regression analysis (OR 6.98; 95% CI 1.54–31.87, $p=0.012$) (Table 2). Other risk factors for isolating CRKP were, admitted to ICU due to COVID-19 (OR 4.58; 95% CI 1.18 – 17.29, $p=0.028$), prior use of carbapenems (OR 3.46; 95% CI 1.08 – 11.10, $p=0.036$), and continuous renal replacement therapy (CRRT) during ICU stay (OR 3.97; 95% CI 1.05 – 15.00, $p=0.042$) (Table 2).

Table 2. Results of multivariate analysis for Carbapenem Resistant *K. Pneumoniae*

	OR	95% CI	P Value
Diabetes mellitus	6.98	1.54 – 31.87	0.012
COVID-19	4.58	1.18 – 17.29	0.028
Prior use of Carbapenems	3.46	1.08 – 11.10	0.036
Length of stay in ICU before infection	1.01	0.96 – 1.04	0.921
CRRT	3.97	1.05 – 15.00	0.042
Invasive mechanical ventilation	3.43	0.70 – 16.68	0.127

CI, Confidence Interval; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy; COVID-19, Coronavirus Disease-19; CRKP, Carbapenem Resistant *K. Pneumoniae*; ICU, Intensive Care Unit; OR, Odds Ratio.

Considering the analysis of antibiotic regimens, previous carbapenem use was statistically significantly higher in the CRKP group compared to the CSKP group ($p=0.001$). (Table-1). ICU length of stay before infection was; median 14 (IQR 25-75: 5 - 28) days in the CRKP group and median 7 (IQR 25-75: 2 - 20) days in the CSKP group ($p=0.033$). Total length of stay in hospital did not differ between the two groups; median 29 (IQR 25-75: 18 - 51) days in the CRKP group and 21 (IQR 25-75: 9 - 45) days in the CSKP group ($p=0.076$). In terms of mortality, 14-day mortality ($p=0.025$) was significantly higher in the CRKP group compared to the CSKP group. All-cause ICU mortality was similarly higher in the CRKP group ($p=0.023$).

characteristics except that non-survivors had higher APACHE-2 scores (median APACHE-2 score 15 vs. 21, $p=0.023$) and a higher number of CRKP isolated in non-survivors (63% vs. 36%, $p=0.023$). In multivariate regression analysis, only infection with CRKP was found to be a risk factor for ICU mortality (OR 3.46; 95% CI 1.16–10.33, $p=0.026$) (Table 3).

Fifty-two patients (67%) died during their ICU stay. Survivors and non-survivors had comparable clinical

Table 3. Results of multivariate analysis for Intensive Care Unit mortality

	OR	95% CI	P Value
CRKP	3.46	1.16 – 10.33	0.026
Age	1.00	0.96 – 1.03	0.969
APACHE-2	1.06	0.99 – 1.15	0.081
COVID-19	1.04	0.27 – 3.97	0.948
CRRT	1.09	0.28 – 4.28	0.891
Use of vasopressor	0.95	0.26 – 3.48	0.944

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI, Confidence Interval; COVID-19, Coronavirus Disease-19; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy; CRKP, Carbapenem Resistant *K. pneumoniae*; ICU, Intensive Care Unit; OR, Odds Ratio.

DISCUSSION

Rates of having higher body mass index, having DM, ICU admission due to COVID-19, prior use of carbapenems, a longer ICU stay before the infection were significantly higher in the CRKP group compared to CSKP group. In multivariate regression analysis having DM, ICU admission due to COVID-19, prior use of carbapenems, CRRT in the ICU were risk factors for CRKP BSI. When ICU deaths due to all causes are evaluated, only infection with CRKP was found to be a risk factor for ICU mortality.

In our study, DM was found to be the most important risk factor. There are studies suggesting that DM is one of the most important risk factors for CRKP infections in older adults (7-8). On the contrary, there is also a study reporting that DM is not a significant risk factor. (9). Prior use of carbapenems, ICU admission due to COVID-19, CRRT in the ICU were the other risk factors for CRKP BSI. In meta-analyses conducted in the literature, previous exposure to carbapenems and aminoglycosides was defined as a risk factor for CRKP infections (3,10). In another meta-analysis, exposure to carbapenems, quinolones and glycopeptides was defined as a risk factor for CRKP infections (11).

In our study, CRRT in the ICU was found to be a risk factor for CRKP BSI. In the literature, there are publications stating that especially the presence of a central venous catheter is a defined risk factor for CRKP BSIs (3-11). In a study including 156 patients with BSI and

evaluating prognostic factors in BSI, it was reported that CRRT after bacteremia positively affected survival (12). However, in a retrospective study including 296 patients with candida/bacterial BSI, CRRT was found to be an independent risk factor for BSI (13).

In our study, a longer ICU stay before the infection were significantly more common in the CRKP group than in the CSKP group. In a retrospective case control study, the time from ICU hospitalization to the development of infection was found to be associated with the development of carbapenem-resistant gram negative bacterial infection (14).

The COVID-19 pandemic has hampered several infection prevention and control measures, including hand hygiene, equipment cleaning, patient isolation, and the use of personal protective equipment (PPE) (15). A study based on 2534 patients from a tertiary university hospital found that patients admitted to COVID-19 settings were at higher risk of developing BSI compared to other hospital settings, with the highest risk found in COVID-19 ICUs (16).

A large multicenter study on Health Care-Associated Infections (HAI) among ICU inpatients in 2020 showed that the overall rate of HAI in the SARS-CoV-2-infected group in 2020 compared to 2019 was higher than both the 2019 group and patients not infected with SARS-CoV-2 in 2020 (17). On the other hand, in a study which included 1895 patients with positive blood cultures, the authors found that the frequency of CRKP and *E. coli* did not increase (18).

When all-cause ICU mortality was evaluated in our study, only infection with CRKP was found to be a risk factor for ICU mortality. In a retrospective study including 87 patients with CRKP BSI and 321 patients with CSKP BSI, 30-day crude mortality rates were 43.7% in patients with CRKP BSI and 17.8% in patients with CSKP BSI ($p < .001$) (24). CRKP was independently associated with mortality in BSI (19). In a review study, carbapenem resistance in *K. pneumoniae* was among the most common risk factors for mortality in patients with BSI (20). In a retrospective cohort study of 252 patients with *K. pneumoniae* BSI, multivariate analysis showed that CRKP isolation (OR 2.881, 95% CI 1.228-6.756, $p = 0.015$) were independent risk factors for 28-day mortality of KP BSI (21).

Conclusion

Higher body mass index, having DM, ICU admission due to COVID-19, prior use of carbapenems, a longer ICU stay before the infection were significantly more common in CRKP group than in the CSKP group. In our study, having DM was detected as the most important risk factor. When all-cause ICU mortality was evaluated, only infection with CRKP was found to be a risk factor for ICU mortality.

Limitations

The small number of patients included in the study is one of the main limitations. Other limitations of our study include the retrospective nature of the study, lack of information on carbapenemase type and presence since resistance genes could not be examined, and lack of data on colonization of patients.

REFERENCES

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):318–327.
2. Gomez-Simmonds, A. B. Nelson, D. Eiras, A. Loo, S. Jenkins, S. Whittier, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob. Agents Chemother* 2016;60:3601–3607.
3. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):1–13.
4. WHO Regional Office for Europe; European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022–2020 Data; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2022.
5. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.): Atlanta, GA, USA, 2019.
6. WHO, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. Available from <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537> date 28.07.2024.
7. Çölkesen F, Tarakçı A, Eroğlu E, Kacar F, Özdemir Armağan Ş, Can S, et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Its Risk Factors in Older Adult Patients. *Clin Interv Aging*. 2023 Jul 6;18:1037-1045.
8. Brennan BM, Coyle JR, Marchaim D, Pogue JM, Boehme M, Finks J, et al. Statewide surveillance of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in Michigan. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:342–9.
9. Chen YC, Tsai IT, Lai CH, Lin KH, Hsu YC. Risk Factors and Outcomes of Community-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in Elderly Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Mar 20;13(3):282.
10. Zhu L, Liang L, Hui J, Lu J, Yang R, He Q, et al. Relationship between antibiotic exposure and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection within four types of control patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023 Jun;33:137-151. doi: 10.1016/j.jgar.2023.02.020. Epub 2023 Mar 10.
11. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

- infection: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Jun;21:306-313.
12. Huang Y, Gong C, Fu J, Liu X, Bi H, Wang H, et al. Analysis of prognostic risk factors of bloodstream infection in intensive care unit patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020 Dec;32(12):1440-1444.
 13. Zhong L, Dong Z, Liu F, Li H, Tang K, Zheng C, et al. Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of patients with mixed Candida/bacterial bloodstream infections: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022 Nov 1;21(1):45.
 14. Kuloglu TO, Unuvar GK, Cevahir F, Kilic AU, Alp E. Risk factors and mortality rates of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in intensive care units. *J Intensive Med*. 2024 Jan 9;4(3):347-354.
 15. Micheli G, Sangiorgi F, Catania F, Chiuchiarelli M, Frondizi F, Taddei E, et al. The Hidden Cost of COVID-19: Focus on Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections. *Microorganisms*. 2023 May 16;11(5):1299.
 16. Segala F.V, Pafundi P.C, Masciocchi C, Fiori B, Taddei E, Antenucci L, et al. Incidence of Bloodstream Infections Due to Multidrug-Resistant Pathogens in Ordinary Wards and Intensive Care Units before and during the COVID-19 Pandemic: A Real-Life, Retrospective Observational Study. *Infection*. 2023 Aug;51(4):1061-1069.
 17. Lepape A, Machut A, Bretonnière C, Friggeri A, Vacheron C.H, Savey A. Effect of SARS-CoV-2 Infection and Pandemic Period on Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Units. *Clin. Clin Microbiol Infect*. 2023 Apr;29(4):530-536.
 18. Sinto R, Lie K.C, Setiati S, Suwanto S, Nelwan E.J, Djumaryo D.H, et al. Blood Culture Utilization and Epidemiology of Antimicrobial-Resistant Bloodstream Infections before and during the COVID-19 Pandemic in the Indonesian National Referral Hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 May 19;11(1):73.
 19. Wang L, Zeng C, Li X, Li Y, Liu Z, Hu J. Mortality associated with carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: A propensity score-matched study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2024 Mar 15:1-8.
 20. Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Oct;11(10):1053-63.
 21. Chen Y, Chen Y, Liu P, Guo P, Wu Z, Peng Y, et al. Huang. Risk factors and mortality for elderly patients with bloodstream infection of carbapenem resistance *Klebsiella pneumoniae*: a 10-year longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2022 Jul 13;22(1):573.

Tiroid Papiller Mikrokarsinomun Moleküler Özellikleri

MOLECULAR FEATURES OF THROID PAPILLARY CARCINOMA

Yasemin ŞAHİN¹, Melih Güray DURAK²

¹İzmir Şehir Hastanesi, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Tiroid papiller karsinom (TPK) en sık görülen endokrin malignite olup tiroid kanserleri arasında en yaygın (%70-80) kanser türüdür. 10 mm ve daha küçük boyutta olan tiroid papiller karsinomları tiroid papiller mikrokarsinom (TPMK) olarak isimlendirilmektedir. Tiroid papiller mikrokarsinomları çoğu indolent tümörlerden oluşur ki bu tümörler düşük nüks riski ve mortalite oranlarına sahiptir. TPMK' ların cerrahi sonrası daha yüksek lokal nüks ve/veya uzak metastaz riski taşıyan, agresif seyirli bir alt grubu da bulunmaktadır. Agresif davranış ile ilişkili prognostik faktörler; 45 yaş üzeri olmak, erkek cinsiyet, tümör boyutunun 5 mm' den büyük olması, multifokalite, lenf nodu metastazı ve ekstra tiroidal yayılım bulunması şeklinde sıralanabilir. Tiroid karsinogenezinde, MAPK sinyal yolağının yapısal aktivasyonu temel rol oynamaktadır. Bu yolaktaki proteinler, reseptör tirozin kinazlar (VEGF, RET, ALK ve TRK' yı içeren RTK' lar), RAS, BRAF, MEK ve ERK' ten oluşmaktadır. MAPK sinyal yolağı, farklı tiroid karsinom alt türlerinin gelişiminde rol oynayan, hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve sağkalım ile ilişkili bir yoldur.

Anahtar Kelimeler: Tiroid karsinogenez, MAPK sinyal yolağı, prognostik belirteç

ABSTRACT

Thyroid papillary carcinoma (TPC) is the most common endocrine malignancy and the most common (70-80%) type of cancer among thyroid cancers. Thyroid papillary carcinomas that are 10 mm or smaller in size are called thyroid papillary microcarcinoma (TPMC).

Yasemin ŞAHİN

İzmir Şehir Hastanesi, Türkiye

E-posta: yaseminsahin78@yahoo.com.tr

orcid.org/ 0000-0002-7390-7063

Thyroid papillary microcarcinomas are mostly indolent tumors that have low recurrence risk and mortality rates. There is also a subgroup of TPMCs with an aggressive course that carries a higher risk of local recurrence and/or distant metastasis after surgery. Prognostic factors associated with aggressive behavior; They can be listed as being over 45 years of age, male gender, tumor size larger than 5 mm, multifocality, lymph node metastasis and extra-thyroidal spread. In thyroid carcinogenesis, structural activation of the MAPK signaling pathway plays a fundamental role. Proteins in this pathway consist of receptor tyrosine kinases (RTKs including VEGF, RET, ALK and TRK), RAS, BRAF, MEK and ERK. The MAPK signaling pathway is a pathway associated with cell proliferation, differentiation and survival that plays a role in the development of different thyroid carcinoma subtypes.

Keywords: Thyroid carcinogenesis, MAPK signaling pathway, prognostic marker

Tiroid papiller karsinom (TPK) en sık görülen endokrin malignite olup (1-3), tiroid kanserleri arasında da en yaygın (%70-%80) olan kanser türüdür (4-5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 10 mm veya daha küçük boyutta olan tiroid papiller karsinomları, tiroid papiller mikrokarsinom (TPMK) olarak isimlendirilmektedir. Okült karsinom ya da minimal karsinom olarak da bilinen mikrokarsinomlar (6-8), diferansiye tiroid kanser türlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (5-9).

Tiroid papiller mikrokarsinomlar düşük nüks riski ve mortalite oranlarına sahiptir (10-11). Bununla birlikte, TPMK'ların cerrahiden sonra daha yüksek lokal nüks ve/veya uzak metastaz riski taşıyan, agresif seyirli bir alt grubu da bulunmaktadır (12-13). Agresif davranış öngören prognostik faktörler tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, 45 yaş üzeri olmak, erkek cinsiyet, tümör boyutunun 5 mm'den büyük olması, multifokalite, lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım bulunması gibi klinikopatolojik faktörler, kötü prognostik belirleyiciler olarak bildirilmiştir (14-15).

Tiroid tümörögenesinde, MAPK sinyal yolağının yapısal aktivasyonu temel rol oynamaktadır. Bu yolaktaki proteinler; reseptör tirozin kinazlar (VEGFR, RET, ALK ve NTRK), RAS, RAF, MEK ve ERK'den oluşmaktadır. RAS bir G-proteindir ve büyüme faktörlerinin reseptör tirozin kinaza bağlanması sonrasında aktive olur. Sonrasında, sırasıyla serin/treonin kinaz BRAF yoluyla sinyalizasyonu uyarır. MAPK sinyal yolağı, farklı tiroid karsinom alt türlerinin gelişiminde rol oynayan, farklılaşma, çoğalma ve survival ile ilişkili bir yolaktır. Tiroid karsinomlarında

MAPK yolağındaki genetik değişiklikler oldukça yaygın olup, TPK'ların %83'ünde tespit edilmektedir (16-17). Bu değişiklikler %62 BRAF mutasyonu (genellikle V600E), %13 RAS (HRAS, NRAS ve KRAS) mutasyonu, %6 RET-PTC yeniden düzenlenmesi yanı sıra daha az sıklıkla %1,5 NTRK3 füzyonu, %1,3 NTRK1 füzyonu ve %0,8 ALK füzyonunu içermektedir (18).

BRAF onkogeni

BRAF, RAS/MAPK yolağı olarak bilinen bir sinyal yolağının komponenti, RAF serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesidir. BRAF'ın aktivasyonu, RAS'ın hücre zarındaki reseptöre bağlanmasıyla başlar (19). RTK'lar, sinyalleri aşağıya ileten ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozdan sorumlu birkaç genin ekspresyonunu düzenleyen MAPK sinyal kaskadının hücre içi efektörleridir (20).

BRAF'ın 600. kodonunda bir nokta mutasyonu olan BRAFV600E mutasyonu, valinin glutamat (V600E) ile yer değiştirmesi ile sonuçlanır, bu da BRAF kinazın aktivasyonuna ve bunun sonucunda MAPK yolağı sinyalizasyonunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açar (21). BRAF nokta mutasyonu TPK'daki en yaygın genetik olaydır ve TPK vakalarının yaklaşık %45'inde, anaplastik tiroid kanserlerinin ise %25'inde tanımlanmıştır. Ancak, diğer tiroid kanserlerinde ve benign tümörlerde görülmesi beklenmez (22-23).

Birçok çalışma, BRAF mutasyonu ile yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, multifokalite, tiroid dışına yayılım, agresif davranış, ileri hastalık evresi ve tümör boyutu gibi özellikler arasında ilişki olduğunu vurgulamaktadır (15,

24-28). Örneğin, çoğunlukla Amerikalı hastalardan oluşan geniş bir TPK vaka serisinde, BRAF mutasyonu ile tiroid dışına invazyon ve ilerlemiş hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu Nikiforova ve ark. tarafından bildirilmiştir (29). Kore’de yapılan farklı çalışmalarda (30-32), benzer şekilde Mayo Klinik’te Jin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da (33) BRAF mutasyonunun lenf nodu metastazı ve tiroid dışına yayılım ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Xing ve ark. (34) geniş kapsamlı uluslararası çok merkezli bir çalışmada, BRAF mutasyonunun lenf nodu metastazı, tiroid dışına invazyon yanı sıra ilerlemiş hastalık evresi ile yakın ilişkisini yayınlamışlardır. Yakın tarihli büyük bir meta-analizde, BRAFV600E mutasyon profili ile TPMK rekürrens riski arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (35). Yazarlar, BRAFV600E’nin hem operasyon sonrası hasta yönetiminde potansiyel faydasını hem de risk sınıflamasında yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır.

BRAFV600E mutasyonu, TPK için önemli bir belirleyicidir (17-36). Son zamanlarda birkaç çalışmada, TPMK’lar da dahil olmak üzere TPK vakalarında BRAFV600E mutasyon durumunu tahmin etmede morfolojinin önemi vurgulanmaktadır (15,37-39). BRAFV600E mutasyonu olan ve olmayan TPK’larda gözlenen bu morfolojik farklılık son derece değerli bir tanı aracı olabilir, BRAFV600E mutasyonunun tüm TPK’larda değerlendirilmesi oldukça maliyetli olup, bu testler her patoloji laboratuvarında mevcut değildir (37). BRAFV600E mutasyonu olan TPK vakalarının tümörle ilişkili stromal fibrozis, infiltratif gelişim, konvansiyonel veya “tall cell” histoloji, multifokalite ve TPK için iyi tanımlanmış nükleer özellikleri gösterme olasılığı daha yüksektir (37-38). Bu farklılıklar TPMK’larda da belirtilmektedir (15- 24).

Birçok çalışma, BRAF mutasyonu ile multifokalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmektedir. TPK genellikle multifokal gelişim göstermektedir (40). Farklı metodolojiler kullanan çok sayıda çalışmaya rağmen multifokalitenin ayrı primer tümörleri mi, parankimal yayılımı mı ya da her ikisinin bir kombinasyonunu mu temsil ettiği konusunda kararsızlık sürmektedir (40-44). Vakaların bir alt kümesinin ayrı primerleri temsil ettiği ya da en azından moleküler olarak farklı özelliklere sahip olduğu yönünde çalışmalar bulunmakta olup, multifokal

TPK vakalarının %14-39’unda odaklar arasında uyumsuz BRAF mutasyon durumu bildirilmiştir (41, 42, 45, 46).

Son yıllarda tiroid kanseri insidansı dünya çapında hızla artmaktadır. Bu artış büyük oranda, yüksek çözünürlüklü tiroid ultrasonografisi ve tiroid dışı durumlar için görüntüleme kullanımının artması nedeniyle daha küçük boyuttaki tiroid tümörlerinin tanımlanmasının bir sonucudur (47). Nitekim, TPMK hastalarının az bir bölümü lenf nodu metastazı ya da ekstratiroidal yayılım gibi yüksek riskli özellikler veya klinik olarak anlamlı uzak metastaz ile başvurmaktadır (27, 48). BRAF genindeki aktive edici somatik nokta mutasyonu TPK’lara özgü olup, tümör oluşumunda ve ilerlemesinde temel rol oynamaktadır (49). BRAF mutasyonu, TPMK tanılı az sayıdaki hastada görülen agresif davranışı açıklayabilir.

RAS onkogeni

RAS onkogeni tümörögenizde temel rol oynamaktadır (50). Üç proto-onkogenindeki (HRAS, KRAS ve NRAS) aktive edici mutasyonlar neredeyse tüm kanserlerde bulunmakta olup, tiroid kanseri de bunlardan biridir (51). Günümüzde tiroid karsinomu oluşumunda RAS onkogeninin rolü iyi tanımlanmıştır (52-54). Bununla birlikte, RAS mutasyonlarının TPK’dan daha ağırlıklı olarak az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları ile ilişkili olduğunun belirlenmesi (55, 56), RAS’ın rolünün tümörlerin başlamasından ziyade ilerlemesinde etkin olduğunu düşündürmektedir.

RAS, MAPK yolağında membrana bağlı GTPaz sinyal iletim proteini olarak işlev görmektedir. Böylece RAS, MAPK, fosfatidilinositol 3-kinaz/AKT (PI3K/AKT) ve diğer hücre içi sinyal yolları boyunca sinyal göndererek diferansiyasyon, proliferasyon ve survival gibi çeşitli hücresel süreçleri kontrol eden moleküler anahtar bir rol oynamaktadır (57, 58). RAS’ın onkogenik allelleri, 12, 13 ve 61. kodonlardaki mutasyonları taşımaktadır. Bu mutasyonlar, intrinsek GTPaz aktivitesinin kaybına neden olarak RAS’ın sürekli aktivasyonuna ve MAPK sinyalizasyonunun artmasına yol açmaktadır (58).

RAS gen mutasyonları, tiroid foliküler karsinomda yaklaşık %30-45, foliküler varyant TPK’da %30-45, az diferansiye tiroid karsinomunda %20-40, anaplastik tiroid karsinomunda %10-20 oranında

izlenmekte olup, foliküler adenomlarda da %20-25 oranında bildirilmiştir (59). RAS mutasyonlarının foliküler adenom gibi benign natürde lezyonlarda da saptanması nedeniyle tanısız ve prognostik önemleri net değildir (60).

TERT promotör mutasyonu

Telomeraz ters transkriptaz (TERT), telomerazın katalitik protein subüniti olup, kromozomların sonuna telomerler - TTAGGG dizisinin tandem tekrarlarını eklemeye işlevi görmektedir (61), böylece kromozomal bütünlüğü ve genom stabilitesini korumaktadır (62). TERT, telomeraz germ line hattında ve kök hücrelerde eksprese edilmektedir. Ancak, çoğu somatik insan hücresinde daha az eksprese edilmesi, hücre bölünmesinin her turunda telomer kaybının meydana gelmesine ve kritik bir telomer uzunluğuna ulaşıldığında hücrelerin yaşlanma sürecine girmesine neden olmaktadır (63). Buna karşılık, birçok insan kanserinde telomeraz yeniden aktive edilir (64), bu da kritik telomer kısalmasının oluşmasını engelleyerek kanser hücrelerinin ölümsüzlük kazanmasını sağlar (65). TERT, hücrelerin malign transformasyonu sırasında telomerazın aktivasyonunda baskın bir rol oynamaktadır (66, 67). TERT aynı zamanda büyümeyi kontrol eden genlerin ekspresyonunu modüle edebilir (68), ve NFκB'ye bağlı gen ekspresyonunu doğrudan regüle edebilir (69).

Çeşitli çalışmalar, TERT promotör mutasyonunun tümörlerin patogenezinde yer aldığını ve tümör agresifliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir (70). TERT promotör mutasyonu, TPK'da agresif klinikopatolojik özellikler ve kötü klinik gidişat yanı sıra özellikle uzak metastaz riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (70-72). Bununla birlikte, Xing ve ark. BRAFV600E ve TERT promotör mutasyon birlikteliğinin, daha kötü klinikopatolojik sonuçlara sahip bir TPK grubunu tanımladığını göstermiştir (71).

BRAFV600E, tümör oluşumunun erken evresinde sürücü mutasyon olarak önemli bir rol oynadığı ve tiroid karsinomunda anlamlı bir biyobelirteç olduğu için hastalarda prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır (73). TERT promotör mutasyonları düşük sıklıkta izlenmekle birlikte agresif gidiş ile ilişkili olduğundan değerlidir (74).

RET/PTC yeniden düzenlenmesi

RET kromozomal yeniden düzenlenmesini ilk olarak TPK'da Fusco ve ark. tanımlamıştır (75). RET, tirozin kinaz reseptörünü kodlayan bir proto-onkogendir (76). RET/PTC ile ilişkili karsinogenez, RET'in C-terminal kinaz alanı ilgisiz gen(ler)in promotör ve N-terminal alanlarına bağlandığında meydana gelen kromozomal yeniden düzenlenmeler ile oluşmaktadır (77). Bu yeniden düzenlenme, RET/PTC kimerik onkoproteininin, RAS-RAF-MAPK sinyal kaskadının uyarılmasına yol açan SHC protein adaptörüne bağlanmasını sağlar (78). Yeniden düzenlenmenin bir sonucu olarak da MAPK yolu kronik olarak aktif hale gelmektedir (20).

Bugüne kadar tespit edilmiş en az 13 farklı RET/PTC yeniden düzenlenmesi vardır ve bunlar farklı genetik füzyon ortaklarına göre değişmektedir (79). Yeniden düzenlenmeler arasında RET/PTC1 ve RET/PTC3 en yaygın olanlarıdır (20, 80).

RET/PTC yeniden düzenlenmeleri, 45 yaş altındaki hastalarda daha sık görülmektedir (81). Özellikle pediatrik vakalar ile radyasyon tedavisinden ve nükleer kazalardan kaynaklanan radyasyon maruziyetini içeren vakalarda yaygındır (20-82). Çernobil nükleer kazası sonrası pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, RET/PTC1 yeniden düzenlenmesinin TPK "klasik alt tür" ile ilişkili olduğu bulunurken, RET/PTC3 yeniden düzenlenmesinin, "solid tür" TPK olgularında daha yaygın olduğu görülmektedir (82). TPK'larda da yüksek sıklıkta RET/PTC yeniden düzenlenmeleri bildirilmiştir (83).

RET/PTC1, tipik papiller büyüme paternine sahip tümörler ile mikrokarsinomlarda daha yaygın olup iyi klinik seyir gösterme eğilimindeyken, RET/PTC3'ün daha agresif tümör davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

NTRK füzyon genleri

NTRK ailesine ait nörotrofik-tropomyosin reseptör kinaz (NTRK) genlerinden birini içeren bir yeniden düzenlenme, tiroid kanserinde önemli bir onkolojik olaydır. NTRK ailesi, sırasıyla tropomyosin reseptör kinaz A, B ve C'yi kodlayan üç geni; NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 içerir. NTRK geninin bir kinaz alanını

içeren füzyonlar, tirozin reseptör kinazın ve ardından MAPK, PI3K/AKT ve PLC γ yolaklarının kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır (85).

TPK, onkositik karsinom, az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomlarında NTRK füzyonları bildirilmektedir (86). Bununla birlikte, NTRK füzyonlarının varlığı nadirdir ve yetişkinlerde sıklıkla %2,3 ile %3,4 arasında değişmektedir (17, 86-88). Pediatrik vakalardaki NTRK füzyonları yetişkinlere göre daha yaygındır (89-90). Sınırlı sayıdaki NTRK füzyon pozitif çalışma nedeniyle, klinikopatolojik özellikler ve uzun vadeli hastalık gelişimi arasındaki ilişki iyi anlaşılammış olmakla birlikte, son zamanlarda terapötik olarak hedeflenebilir oldukları için NTRK füzyon genlerini test etmeye yönelik ilgi artmaktadır. NTRK füzyon pozitif tümörler TRK inhibitörlerine duyarlıdır (91). Chu ve ark. NTRK füzyon pozitif karsinomların, yüksek metastaz oranı olan klinik agresif hastalık ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (92). Aynı zamanda NTRK1 füzyon pozitif karsinomların daha yüksek tümör multifokalitesi ve uzak metastaz sıklığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu, NTRK3 füzyonu barındıran karsinomlardan daha invaziv olduğu yönünde yayınlar da bulunmaktadır (93).

ALK translokasyonu

TPK'da patojenik ALK translokasyonları bildirilmiştir. TPK'lar nadiren ALK gen translokasyonu barındırmaktadır; bu vakalar immunohistokimya ve ardından floresan-in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak tanımlanmaktadır. ALK geninin yeniden düzenlenmesi, kadınlarda ve genç yaşta daha sık görülür ve BRAFV600E mutasyonu ile birbirini dışlar. ALK geninin yeniden düzenlenmesi diffüz sklerozan TPK'da daha yaygın olarak görülmekte olup, daha agresif davranış ile ilişkilidir (94).

MikroRNA

MikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda, küçük endojen kodlamayan RNA'lardır. Gen düzenlemesindeki rolleri nedeniyle miRNA'lar, farklılaşma, çoğalma ve apoptoz gibi birçok hücre içi düzenleyici süreçte yer almaktadır. Bu nedenle miRNA'ların düzensizliği, farklı kanser türleri dahil olmak üzere birçok patolojik bozukluk ile ilişkilendirilmektedir.

Farklı miRNA'ların değişen seviyeleri, kanserlerin invazyon ve metastaz potansiyelleri ile de ilişkilendirilmiştir (95).

TPK için miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanımı söz konusudur ki TPK'ların normal tiroid dokularına kıyasla miR-146b, miR-221 ve miR-222 gibi spesifik miRNA'ların aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğunu doğrulayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu miRNA'ların ekspresyonu, ekstrasitroidal yayılım, lokal nüks, lenf nodu veya uzak metastaz ve BRAFV600E mutasyonu gibi tümör agresifliğinin göstergesi olan özelliklerle ilişkili olduğu da belirtilmektedir (96-97).

Tiroid malignitelerinde moleküler değişikliklere göre sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler Sınıflandırmasının 5. Baskısında yeni sınıflandırma, tiroid tümörlerini, köken aldığı hücre, patolojik özellikler (sitopatoloji ve histopatoloji), moleküler sınıflandırma ve biyolojik davranışlarına göre birkaç yeni kategoriye ayırmıştır. Foliküler kökenli tümörler, tiroid neoplazilerinin çoğunu oluşturur. Bu yeni sınıflandırmada benign, düşük riskli ve malign neoplaziler olarak ayrılırlar. Benign tümörler foliküler adenom ve onkositik adenomlardır.

Düşük riskli foliküler hücre kökenli neoplaziler arasında papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi (NIFTP), belirsiz malignite potansiyelli tiroid tümörleri ve hiyalinize trabeküler tümör bulunur. Malign foliküler hücre kökenli neoplaziler moleküler profillerine göre sınıflandırılır. Birçok morfolojik alt tipe sahip papiller tiroid karsinomları, BRAF like maligniteleri temsil ederken, folliküler alt tip TPK ve folliküler tiroid karsinomu RAS like maligniteleri temsil eder (98).

Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi, tiroid kanserinin ilk pan-genomik çalışmasıdır. Son moleküler sınıflandırmalar, TPK'deki en sık görülen genetik olaylara (BRAF mutasyonu ve RAS mutasyonu) dayanmaktadır (99, 100). En yaygın iki mutasyon olan BRAF ve RAS mutasyonlarının, TPK'nun moleküler alt tiplerinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (101).

Önceki iki alt tipten farklı moleküler özelliklere sahip örneklerin bir kısmı, Non-BRAF-Non-RAS alt tipi adı verilen yeni bir alt türde sınıflandırılmıştır (100). BRAFV600E-mutant tiroid karsinomları en sık tiroid papiller karsinomları olmak üzere az diferansiye tiroid karsinomları ve anaplastik karsinomları da içerir (102).

BRAF benzeri TPK' larda en yaygın mutasyon, BRAF'ta ekson 15'teki (T1796A) tek bir transversiyondur ve 600. kalıntıda valinin glutamik asitle yer değiştirmesiyle sonuçlanır (BRAF V600E). BRAF V600E nokta mutasyonu vakalarının yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir. Tall cell ve onkositik alt tipte daha sık görülürken, folliküler morfoloji içeren tümörlerde neredeyse yoktur . BRAF V600E mutasyonu genellikle normal tiroid dokusunda, benign foliküler lezyonlarda, folliküler tiroid karsinomlarında ve meduller tiroid karsinomlarında saptanmaz.

RAS genlerindeki mutasyonlar folliküler varyant papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %30-45'inde, folliküler tiroid karsinomlarının %30-45'inde, az diferansiye tiroid karsinomlarının %20-40'ında, anaplastik tiroid karsinomlarının %10-20'sinde bildirilmiştir ve klasik TPK' larda neredeyse hiç yoktur. RAS mutasyonları ayrıca benign foliküler adenomların %20-25'inde bildirilmiştir (103).

Klonal RET/PTC yeniden düzenlemeleri TPK' ların %10-20'sinde bildirilmiştir ve bu tümörler için spesifiktir (104). Öte yandan, klonal olmayan RET/PTC füzyonları, TPK dahil olmak üzere çeşitli tiroid tümörlerinde ve benign lezyonlarda sıklıkla bildirilmiştir.

İyi diferansiye tiroid karsinomları ile karşılaştırıldığında az diferansiye tiroid karsinomları daha az sıklıkla BRAF ve RAS mutasyonları da barındırır (105). Diferansiye tiroid karsinomlarıyla karşılaştırıldığında, TERT ve TP53 mutasyonları az diferansiye tiroid karsinomlarında daha sık görülür.

BRAF ve RAS mutasyonları, tümör oluşumunda erken dönemde ortaya çıkan ve tümör ilerlemesi boyunca benzer bir oranda bulunan sürücü mutasyonlardır, oysa TERT promotörü, TP53, PIK3CA, mutasyonları, dediferansiyasyon ve tümör ilerlemesi sürecinde birikerek az diferansiye ve anaplastik karsinomların gelişimine yol açar (106).

SONUÇ

Mevcut moleküler kanıtlar, tiroid malignitesinin en yaygın şekli olan TPK'nın etyopatogenezinin karmaşık olduğunu ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bugün için sınırlı sayıda genomik biyobelirteç mevcuttur. Ancak, onkojenik yolların daha net anlaşılması ve genetik değişikliklerin analizi ile elde edilen verilerin kanser tanı ve tedavisinde faydalı klinik uygulamalara dönüştürülebilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mao Y, Xing M. Recent incidences and differential trends of thyroid cancer in the USA. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(4):313-22.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
3. Gracheva E, Chitale S, Wilhelm T, Rapp A, Byrne J, Stadler J, et al. ZRF1 mediates remodeling of E3 ligases at DNA lesion sites during nucleotide excision repair. *The Journal of cell biology*. 2016;213(2):185-200.
4. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(1):25-8.
5. Kucuk NO, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid-clinical experience. *Clinical nuclear medicine*. 2007;32(4):279-81.
6. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(3):381-9.
7. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer treatment reviews*. 2005;31(6):423-38.
8. Boucek J, Kastner J, Skrivan J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, et al. Occult thyroid carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana*

- di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale. 2009;29(6):296-304.
9. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(4):421-9.
 10. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer. 2017;123(3):372-81.
 11. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(3):307-15.
 12. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, et al. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. Head & neck. 2010;32(1):38-45.
 13. Hsu YC, Lee JJ, Chien MN, Chen MJ, Leung CH, Cheng SP. Is papillary thyroid microcarcinoma a biologically different disease? A propensity score-matched analysis. Journal of surgical oncology. 2019;120(6):1023-30.
 14. Min HS, Choe G, Kim SW, Park YJ, Park DJ, Youn YK, et al. S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2008;21(6):748-55.
 15. Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26(1):62-70.
 16. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Science signaling. 2013;6(269):p11.
 17. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-90.
 18. Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. Surgical pathology clinics. 2019;12(4):921-30.
 19. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. Expert review of molecular diagnostics. 2008;8(1):83-95.
 20. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer—from mass screening to a personalized biosignature. Cancers. 2010;2(2):885-912.
 21. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
 22. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocrine-related cancer. 2005;12(2):245-62.
 23. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocrine reviews. 2007;28(7):742-62.
 24. Tallini G, de Biase D, Durante C, Acquaviva G, Bisceglia M, Bruno R, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: a multicenter pathological and clinical study. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2015;28(10):1343-59.
 25. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500

- consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(11):4085-90.
26. Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(1):191-205.
 27. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):240-5.
 28. Kurtulmus N, Duren M, Ince U, Cengiz Yakicier M, Peker O, Aydin O, et al. BRAF(V600E) mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. *Endocrine*. 2012;42(2):404-10.
 29. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5399-404.
 30. Kim J, Giuliano AE, Turner RR, Gaffney RE, Umetani N, Kitago M, et al. Lymphatic mapping establishes the role of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 2006;244(5):799-804.
 31. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei medical journal*. 2004;45(5):818-21.
 32. Lee JH, Lee ES, Kim YS, Won NH, Chae YS. BRAF mutation and AKAP9 expression in sporadic papillary thyroid carcinomas. *Pathology*. 2006;38(3):201-4.
 33. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, Qian X, Oliveira A, Majerus JA, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*. 2006;15(3):136-43.
 34. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6373-9.
 35. Chen Y, Sadow PM, Suh H, Lee KE, Choi JY, Suh YJ, et al. BRAF(V600E) Is Correlated with Recurrence of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review, Multi-Institutional Primary Data Analysis, and Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(2):248-55.
 36. Costa V, Esposito R, Pallante P, Ciccociola A, Fusco A. The "next-generation" knowledge of papillary thyroid carcinoma. *Cell cycle*. 2015;14(13):2018-21.
 37. Virk RK, Theoharis CG, Prasad A, Chhieng D, Prasad ML. Morphology predicts BRAF (V(6)(0)(0)E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(4):435-42.
 38. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118(8):2069-77.
 39. Finkelstein A, Levy GH, Hui P, Prasad A, Virk R, Chhieng DC, et al. Papillary thyroid carcinomas with and without BRAF V600E mutations are morphologically distinct. *Histopathology*. 2012;60(7):1052-9.
 40. Bansal M, Gandhi M, Ferris RL, Nikiforova MN, Yip L, Carty SE, et al. Molecular and histopathologic characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1586-91.

41. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3511-6.
42. Jovanovic L, Delahunt B, McIver B, Eberhardt NL, Grebe SK. Most multifocal papillary thyroid carcinomas acquire genetic and morphotype diversity through subclonal evolution following the intra-glandular spread of the initial neoplastic clone. *The Journal of pathology*. 2008;215(2):145-54.
43. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Journal of molecular endocrinology*. 2008;41(4):195-203.
44. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(8):2414-8.
45. Park SY, Park YJ, Lee YJ, Lee HS, Choi SH, Choe G, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. *Cancer*. 2006;107(8):1831-8.
46. Zheng X, Xia T, Lin L, Gao S, Lee Y, Yu Y, et al. BRAFV600E status and clinical characteristics in solitary and multiple papillary thyroid carcinoma: experience of 512 cases at a clinical center in China. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:104.
47. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(10):1127-36.
48. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98(1):31-40.
49. Ma YJ, Deng XL, Li HQ. BRAF(V(6)(0)(0)E) mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2015;35(4):591-9.
50. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(11):761-74.
51. Suarez HG, Du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, Parmentier C, et al. Detection of activated ras oncogenes in human thyroid carcinomas. *Oncogene*. 1988;2(4):403-6.
52. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(7):697-706.
53. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature reviews Cancer*. 2013;13(3):184-99.
54. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *The oncologist*. 2013;18(8):926-32.
55. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(10):1336-40.
56. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary

- carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(5):736-44.
57. Fehrenbacher N, Bar-Sagi D, Philips M. Ras/MAPK signaling from endomembranes. *Molecular oncology*. 2009;3(4):297-307.
 58. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(7):517-31.
 59. Xing M. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer. *BMC medicine*. 2016;14:12.
 60. Vasko V, Ferrand M, Di Cristofaro J, Carayon P, Henry JF, de Micco C. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2745-52.
 61. Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85(18):6622-6.
 62. Greider CW, Blackburn EH. Tracking telomerase. *Cell*. 2004;116(2 Suppl):S83-6, 1 p following S6.
 63. Harley CB, Villeponteau B. Telomeres and telomerase in aging and cancer. *Current opinion in genetics & development*. 1995;5(2):249-55.
 64. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994;266(5193):2011-5.
 65. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
 66. Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, et al. The RNA component of human telomerase. *Science*. 1995;269(5228):1236-41.
 67. Janknecht R. On the road to immortality: hTERT upregulation in cancer cells. *FEBS letters*. 2004;564(1-2):9-13.
 68. Smith LL, Collier HA, Roberts JM. Telomerase modulates expression of growth-controlling genes and enhances cell proliferation. *Nature cell biology*. 2003;5(5):474-9.
 69. Ghosh A, Saginc G, Leow SC, Khattar E, Shin EM, Yan TD, et al. Telomerase directly regulates NF-kappaB-dependent transcription. *Nature cell biology*. 2012;14(12):1270-81.
 70. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, Sadiq BB. TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Hormones & cancer*. 2016;7(3):165-77.
 71. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2718-26.
 72. Gandolfi G, Ragazzi M, Frasoldati A, Piana S, Ciarrocchi A, Sancisi V. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;172(4):403-13.
 73. Li XY, Zhang B, Lin YS. [The interpretation of 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2017;52(4):309-15.
 74. Liu R, Li Y, Chen W, Cong J, Zhang Z, Ma L, et al. Mutations of the TERT promoter are associated with aggressiveness and recurrence/distant metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Oncology letters*. 2020;20(4):50.

75. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987;328(6126):170-2.
76. Treanor JJ, Goodman L, de Sauvage F, Stone DM, Poulsen KT, Beck CD, et al. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. *Nature*. 1996;382(6586):80-3.
77. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):955-69.
78. Knauf JA, Kuroda H, Basu S, Fagin JA. RET/PTC-induced dedifferentiation of thyroid cells is mediated through Y1062 signaling through SHC-RAS-MAP kinase. *Oncogene*. 2003;22(28):4406-12.
79. Romei C, Elisei R. RET/PTC Translocations and Clinico-Pathological Features in Human Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:54.
80. Kitamura Y, Minobe K, Nakata T, Shimizu K, Tanaka S, Fujimori M, et al. Ret/PTC3 is the most frequent form of gene rearrangement in papillary thyroid carcinomas in Japan. *Journal of human genetics*. 1999;44(2):96-102.
81. Ming J, Liu Z, Zeng W, Maimaiti Y, Guo Y, Nie X, et al. Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):15155-62.
82. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer research*. 1997;57(9):1690-4.
83. Sugg SL, Zheng L, Rosen IB, Freeman JL, Ezzat S, Asa SL. ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(9):3360-5.
84. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocrine pathology*. 2002;13(1):3-16.
85. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer discovery*. 2015;5(1):25-34.
86. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2020;33(1):38-46.
87. Lee YC, Chen JY, Huang CJ, Chen HS, Yang AH, Hang JF. Detection of NTRK1/3 Rearrangements in Papillary Thyroid Carcinoma Using Immunohistochemistry, Fluorescent In Situ Hybridization, and Next-Generation Sequencing. *Endocrine pathology*. 2020;31(4):348-58.
88. Liang J, Cai W, Feng D, Teng H, Mao F, Jiang Y, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population. *The Journal of pathology*. 2018;244(2):215-26.
89. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova J, Katra R, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2020;30(12):1771-80.
90. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097-107.
91. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid

- tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):531-40.
92. Chu YH, Dias-Santagata D, Farahani AA, Boyraz B, Faquin WC, Nose V, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC). *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2020;33(11):2186-97.
 93. Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. NTRK Fusion Genes in Thyroid Carcinomas: Clinicopathological Characteristics and Their Impacts on Prognosis. *Cancers*. 2021;13(8).
 94. Chou A, Fraser S, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Farzin M, et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(5):652-9.
 95. de la Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(11):3326-36.
 96. Chou CK, Liu RT, Kang HY. MicroRNA-146b: A Novel Biomarker and Therapeutic Target for Human Papillary Thyroid Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(3).
 97. Huang Y, Liao D, Pan L, Ye R, Li X, Wang S, et al. Expressions of miRNAs in papillary thyroid carcinoma and their associations with the BRAFV600E mutation. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(5):675-81.
 98. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*. 2022;33(1):27-63.
 99. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
 100. Yoo SK, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nature communications*. 2019;10(1):2764.
 101. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer research*. 2003;63(7):1454-7.
 102. Singarayer R, Mete O, Perrier L, Thabane L, Asa SL, Van Uum S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Performance of BRAF V600E Immunohistochemistry in Thyroid Histopathology. *Endocrine pathology*. 2019;30(3):201-18.
 103. Witt RL, Ferris RL, Pribitkin EA, Sherman SI, Steward DL, Nikiforov YE. Diagnosis and management of differentiated thyroid cancer using molecular biology. *The Laryngoscope*. 2013;123(4):1059-64.
 104. Zhu Z, Ciampi R, Nikiforova MN, Gandhi M, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3603-10.
 105. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(5):569-77.
 106. Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surgical pathology clinics*. 2019;12(4):921-30.

Ferroptoz; Mekanizmaları ve kanser metabolizmasındaki rolü

FERROPTOSIS; MECHANISMS AND ITS ROLE IN CANCER METABOLISM

 Nuseybe AKBAL^{1,3},  Duygu KIRKIK^{2,3},  Sevgi KALKANLI TAŞ³

¹ İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Ferroptoz yakın zamanda tanımlanmış, demire bağlı membran lipid peroksidasyonu ile karakterize, apoptotik olmayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Morfolojik olarak, artmış mitokondriyal membran yoğunluklarına sahip normalden küçük mitokondrilerin varlığı, mitokondri kristallarının azalması veya kaybolması ve dış mitokondriyal membranın yırtılması ile karakterize edilmektedir. Ferroptozun düzenlenmesindeki hatalar; pek çok hastalığın yanı sıra onkolojik hastalıklarda da rol oynamaktadır. Bu mekanizmaların anlaşılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önem taşımaktadır. Bu derlemede, ferroptozun metabolizması, aktivasyon ve inhibisyon mekanizmaları ile kanser metabolizmasındaki önemi incelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ferroptozis, hücre ölümü, immünoterapi, membran oksidasyonu

ABSTRACT

Ferroptosis is a recently described non-apoptotic mechanism of cell death characterized by iron-dependent membrane lipid peroxidation. Morphologically, it is characterized by the presence of abnormally small mitochondria with increased mitochondrial membrane densities, reduction or disappearance of mitochondrial cristae and rupture of the outer mitochondrial membrane. Among others, in oncological diseases defects in the regulation of ferroptosis are implicated. Understanding these mechanisms is important for the development of new therapeutic strategies. This review examines the metabolism, activation and inhibition mechanisms of ferroptosis and its importance in cancer metabolism.

Keywords: Ferroptosis, cell death, immunotherapy, membrane oxidation

Nuseybe AKBAL

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Türkiye

E-posta: nuseybeakbal@gmail.com

 [orcid.org/ 0009-0005-5950-8225](https://orcid.org/0009-0005-5950-8225)

Hücre ölümü; hücrenin yaşamsal döngüsünün doğal, önemli ve kaçınılmaz bir parçasıdır (1-2). Çok hücreli organizmaların gelişmesinde ve sağlığında temel bir rol oynamaktadır (2). Ferroptoz, hücre morfolojisi ve işlevi açısından nekroz, apoptoz ve otofajiden farklıdır. Sitoplazma ve organellerin şişmesi ile hücre zarının yırtılması gibi nekrozun tipik morfolojik özelliklerine sahip olmadığı gibi; hücre büzülmesi, kromatin yoğunlaşması, apoptotik cisimciklerin oluşumu ve hücre iskeletinin çözülmesi gibi apoptozun özelliklerine de sahip değildir (1).

Ferroptoz, redoks-aktif demir gerektiren apoptotik olmayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır (3). Serbest hücre içi demir/demir içeren enzimlerin, oksijen ve çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeren lipidlerle reaksiyona girmesini takiben yüksek miktarlarda membran lipid peroksidleri oluşturması ferroptoz gelişmesinde rol oynamaktadır (4). Önce Dolma ve arkadaşları, RAS eksprese eden kanser hücreleri üzerinde seçici olarak öldürücü etkiye sahip yeni bir bileşik olan erastini keşfetmişlerdir (5). Bununla birlikte bu hücre ölümü şeklinde, nükleer morfolojik değişiklikler, DNA parçalanması ve kaspaz aktivasyonu olmadığını ve bu sürecin kaspaz inhibitörleri tarafından tersine çevrilemediği gösterilmiştir (1). Daha sonra Yang ve arkadaşları, bu hücre ölümü modelinin demir şelatlama ajanları tarafından inhibe edilebileceğini ortaya koymuş ve bu hücre ölümü modeline neden olabilecek başka bir bileşik olan RSL3'ü bulmuşlardır (1-6).

Dixon ve arkadaşları ise ilk olarak 2012 yılında, lipid serbest oksijen radikalleri (reactive oxygen species-ROS) birikimi ile karakterize edilen, demire bağlı olarak gösterdikleri apoptotik olmayan bu hücre ölümü mekanizması için ferroptoz kavramını resmi olarak önermişlerdir (1-7).

Ferroptoz kavramı, onkogenik RAS mutasyonlarını barındıran kanser hücrelerinde seçici olarak hücre ölümünü indükleyen küçük moleküllerin taranması sırasında ortaya atılmıştır (7). Ferroptozu karşı hücrel "duyarlılık" ise belirli bir uyarının ferroptoz mekanizması yoluyla plazma zarının yırtılmasına neden olma olasılığı demektir ve lipid metabolizması, demir homeostazi, redoks düzenlenmesi ile ilgili süreçleri kontrol eden moleküller/yollar tarafından düzenlenmektedir (8).

Günümüzde, ferroptozun mutasyon geçirmiş RAS aktivasyonundan bağımsız olarak normal hücrelerde veya dokularda da meydana gelebileceği ve indüksiyonunda oksidatif-antioksidan dengenin bozulmasının rol oynadığı ortaya konmuştur. Son çalışmalar, ferroptozun birçok hastalığın oluşumunda ve gelişiminde önemli bir düzenleyici rol oynadığını göstermiş ve bu da ilgili hastalıkların tedavisi ve prognozunun iyileştirilmesine yönelik araştırmalar için ferroptozu odak noktası haline getirmiştir (1).

Nörodegeneratif hastalıklar, akut böbrek hasarı, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda patolojik olayla sıkı ilişkileri olan ferroptozun incelenmesi, yalnızca alta yatan hastalık mekanizmalarına ilişkin anlayışımızı genişletmekle kalmayıp aynı zamanda etkili tedaviler için yeni stratejiler geliştirilmesine imkan sunmaktadır (9). Ferroptoz ve bağışıklık arasındaki etkileşim, keşfedilmesinden bu yana, önemli bir ilgi konusu olmuştur. Literatürde giderek artan çalışmalar ile ferroptozun antitümör bağışıklığın düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı ve immünoterapide potansiyel stratejiler sağlayabileceği düşüncesi güçlenmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi, kanser hücrelerini ferroptozu karşı daha duyarlı hale getirebilirken, ferroptoz da çeşitli immün hücrelerin işlevine doğrudan müdahale ederek tümör immün kaçışına katkıda bulunabilmektedir (10).

Onkolojik tedaviler de dahil pek çok hastalığın tedavi yönetiminde yeni planlara ışık tutabileceği düşünüldüğünden, ferroptotik hücre ölümü pek çok araştırmacı tarafından incelenmektedir. Bu derlemede ferroptozun temel özellikleri ile aktivasyon ve inhibisyon mekanizmalarından bahsedildikten sonra kanser metabolizmasındaki rolü anlatılmaktadır.

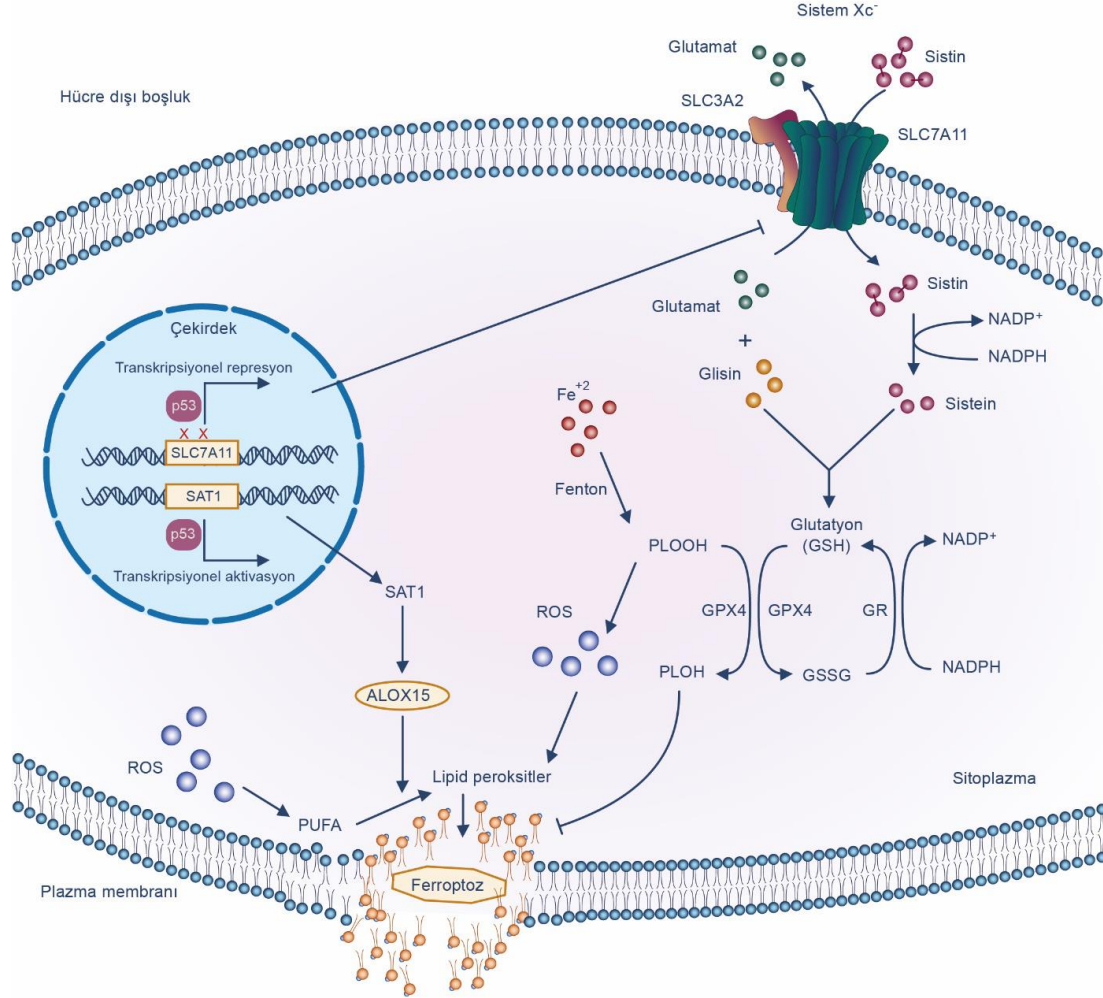
Ferroptozun Temel Özellikleri

Ferroptoz pek çok gen tarafından düzenlenen bir süreçtir ve mekanizmasında esas olarak demir homeostazi ile lipid peroksidasyon metabolizmasındaki genetik değişiklikler rol oynamaktadır (1). Ferroptoz geçiren hücrelerde morfolojik değişiklikler olarak, mitokondriyal hacmin azalması, çift katmanlı membran yoğunluğunun artması ve mitokondriyal kristallerin azalması veya kaybolması görülmektedir. (11). Bununla birlikte hücre zarı sağlamdır, çekirdek normal boyuttadır ve kromatin

konsantrasyonu yoktur (1). Ferroptozda biyokimyasal olarak ise, hücre içi glutatyon (GSH) tükenmesi ve glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) aktivitesinde azalma mevcuttur (1,6). Ayrıca hücre içi demir artışı ve bunu takip

eden, Fe²⁺'nin Fenton reaksiyonuna benzer bir şekilde ROS seviyesini yükselttiği görülmektedir. Bu da geri dönüşü olmayan lipid peroksidasyonuna ve ferroptozu açmaktadır (12). (Şekil 1)

Şekil.1:



Şekil 1: Demir bağımlı lipid peroksidasyonunun yol açtığı bir tür düzenlenmiş hücre ölümü olan ferroptozda rol oynayan moleküler mekanizmalar ve p53'ün ferroptoz regülasyonundaki rolü gösterilmiştir. Sistin/glutamat antiporteri sisteminin bir parçası olan SLC7A11 (SLC3A2 ile birlikte), sistin'i hücre içine alırken, glutamatu hücreden dışarı göndermekten sorumludur. Sistin daha sonra glutatyon (GSH) sentezinin öncüsü olan sisteine indirgenir.

GSH, glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) ile birlikte lipid hidroperoksitleri (PLOOH) nötralize eden ve bunların ferroptozu tetikleyebilen toksik lipid radikallerine (PLOH) dönüşmesini önleyen önemli bir antioksidandır. Tümör baskılayıcı p53, SLC7A11'i transkripsiyonel olarak baskılayarak ferroptozu etkileyebilir, böylece sistin alımını sınırlar ve GSH sentezini azaltır. p53 ayrıca lipid

peroksidasyonunu ve ferroptozu teşvik edebilen SAT1 (spermidin/spermin N1-asetiltransferaz 1) ekspresyonunu aktive eder. Demir (Fe^{2+}), lipid peroksidasyonuna katkıda bulunan reaktif oksijen türleri (ROS) üreten Fenton reaksiyonunda önemli bir rol oynar. Aşırı ROS ve lipid peroksitler hücrenin antioksidan savunmalarını bastırarak ferroptozu yol açabilir. Plazma membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) peroksidasyona karşı özellikle hassastır. ALOX15 (araşidonat 15-lipoksijenaz) enzimi, PUFA'lardan lipid peroksitlerin oluşumuna katkıda bulunur ve ferroptozun ilerlemesine sebep olur.

Ferroptozu giden hücrede serbest radikaller ile membran lipidlerinde oluşan lipid peroksitler, GPX4 katalizli indirgeme reaksiyonu ile metabolize edilemezler (1-13). PUFA içeren fosfolipidler oksitlenmeye yatkınlıkları nedeniyle, lipoksigenazlar (LOX'lar), NADPHsitokrom P450 redüktaz (POR), ROS veya demire bağlı Fenton reaksiyonu yolu ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksitlere (PL-OOH) dönüştürülebilirler ve bu da membran yırtılmasına, nihai hücre olarak da ölümüne, diğer bir deyişle ferroptozu yol açmaktadır (14).

Sistein/GSH/GPX4 eksenini

Ferroptoz normal şartlar altında membran lipid peroksitlerinin toksik seviyelere ulaşmasını önleyen birleşik enzim-metabolit sistemlerinin aktivitesi ile inhibe edilmektedir (3). Sistein/GSH/GPX4 eksenini, lipid peroksitlerin oluşumunu inhibe ederek ferroptoz oluşumunun temel düzenleyicisi olarak çok önemli bir rol oynamaktadır (10) ve GSH'yi oksitlenmiş glutatyona (GSSG) dönüştürerek sitotoksik lipid peroksitleri (L-OOH) alkollere (L-OH) indirgemektedir (1). Hücrenel redoks dengesinin korunması ve hücreye sisteinin sağlanmasında sistin ve glutamatın yer değiştirmesi çok büyük önem taşımaktadır (2). Sistem Xc-, çift tabakalı fosfolipid membranlarda yaygın olarak dağılmış bir amino asit antitransporteridir (1). Hücrelerdeki önemli bir antioksidan sistemin parçası olarak görev yapmaktadır ve SLC7A11 ve SLC3A2 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerdir (1). SLC7A11, bu taşıyıcı sisteminin ana işlevsel bileşenidir ve sistin ile glutamatın taşınmasında görevlidir (2). (Şekil 1)

Sistein, GPX4 için bir kofaktör görevi gören temel bir antioksidan olan glutatyonun sentezinde öncül

moleküldür (2). Sistin ve glutamat, 1:1 oranında sistem Xc- tarafından hücre içine/dışına **değiş tokuş edilir ve hücre içine alınan sistin hücrelerde sisteine indirgenir** (1).

Sistein, GSH sentezinde rol oynayan bir aminoasittir. GSH da glutatyon peroksidazların etkisi altında ROS ve reaktif nitrojen oluşumunu azaltır (1). GPX4 çeşitli dokularda örneğin, sitozol, mitokondri ve çekirdekte bulunabilmektedir (15). Bununla birlikte, elde edilen kanıtlar öncelikli rolünün özellikle sitozol içinde ferroptozu inhibe etmek olduğunu göstermektedir (16). Yapılan çalışmalarda GPX4 ekspresyonu aşağı regüle edilen hücrelerin ferroptozu daha duyarlı olduğunu, GPX4 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun ise ferroptozu inhibe ettiği bulunmuştur (6). Lipid hidroperoksitler oksidatif stres altında, hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu yoluyla üretilen moleküllerdir (17). GPX4, lipids hidroperoksitleri doğrudan indirgeyebilmekte ve detoksifiye edebilme özelliğine sahip bir enzimdir ki bu da ona, hücreleri oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonundan koruma yeteneği sağlamaktadır (2). Ferroptoz ekstrinsik veya intrinsik/enzim ilişkili olmak üzere iki ana yol üzerinden gerçekleşebilmektedir. Ekstrinsik yol, SLC7A11 inhibisyonu ile aktive edilirken, intrinsik yol ise GPX4'ün inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (2). Ana moleküler mekanizma ve sinyal düzenlemesi öncelikle kanser hücrelerinde sırasıyla SLC7A11'i inhibe eden erastin ve GPX4'ü inhibe eden RSL3 gibi küçük moleküllerin aydınlatılmasıyla tanımlanmıştır (2-18).

Demir Metabolizması

Demir vücutta önemli bir eser elementtir. Vücuttaki anormal demir dağılımı ve içeriği normal fizyolojik süreçleri etkileyebilmektedir (1). Bağırsak emilimi veya eritrosit yıkımı ile oluşan Fe^{+2} , seruloplazmin tarafından Fe^{+3} 'e oksitlenmekte, Fe^{+3} de hücre zarındaki transferrine (TF) bağlanarak TF- Fe^{+3} oluşturmaktadır ve bu kompleks, membran proteini TF reseptörü 1 (TFR1) aracılığıyla endositoz için ayrı bir kompleks oluşturur (2). Fe^{+3} daha sonra STEAP3 (metaloredüktaz ailesi üyesi) tarafından Fe^{+2} 'ye indirgenir (19). Fe^{+2} ise DMT1 (çift yönlü metal taşıyıcısı) veya ZIP8/14 aracılığı ile kararsız demir havuzunda ve ferritinde depolanmakta, fazla Fe^{+2} , ferroportin (FPN) tarafından Fe^{+3} 'e oksitlenmektedir (2).

İnternal demirin bu dönüşümü, hücrelerdeki demir homeostazını sıkı bir şekilde kontrol etmektedir. FRC'nin (TFR 1'i kodlayan gen) baskılanması erastin kaynaklı ferroptozu inhibe edebilirken, hem oksijenaz-1 (HO-1) enzimi demir takviyesi yaparak erastin kaynaklı ferroptozu hızlandırabilmektedir (1). Isı şok proteini beta-1'in (HSPB1), TFRC aracılı demir alımını inhibe ettiği, bu nedenle aşırı eksprese edilen HSPB1'in de ferroptozu önemli ölçüde inhibe edebileceği gösterilmiştir (1-19).

Hücre Membran Yırılması

Hücre ölümü mekanizmalarının birçok formunda, plazma membranının yırtılması terminal olaydır. Nekroptoz ve piroptoz gibi kimi hücre ölümlerinde bu süreçte, karışık soy kinaz alanı benzeri psödokinaz (MLKL), gasdermin D ve ninjurin 1 gibi gözenek oluşturucu proteinler tarafından plazma zarının permeabilizasyonunun bozulması rol oynar (3). Ancak kaspazlar gibi geleneksel hücre ölüm araçları ferroptoz için gerekli değildir (20). Bunun yerine, 4- hidroksinonenal (4HNE) ve malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesi neticesinde hücre zarı yapısı ve işlevi bozulmasının ardından hücre ölümü meydana gelmektedir (18).

Ferroptozun başlatılması, antioksidan mekanizmaları içeren bir hücre ölümü engelleyici sisteminin bloke edilmesiyle gerçekleşir ve bu özelliği onu, klasik hücre ölümü indükleyicileri ile aktive edilen diğer hücre ölümünü mekanizmalarından ayırmaktadır (2).

Ferroptozun Aktivasyon ve İnhibisyon Mekanizmaları

Ferroptozun Aktivasyonu

Ferroptozu aktive eden moleküller dört başlıkta inceleyebilir;

a. Birinci kategori; Sistem Xc-'nin inhibisyonu ve sistin importunun engellenmesini içermektedir. Sistem Xc-'yi doğrudan inhibe ederek GSH seviyelerini düşürerek ferroptozu indükleyen erastin bu grupta bulunmaktadır (21). Ayrıca P53, SLC7A11 ekspresyonunu aşağı doğru regüle ederek sistinin sistem Xc- ile alımını inhibe edebilir (22).

b. İkinci kategori; GPX4'e bağlanarak aktivitesini inhibe eden RSL3 (11) ve DPI7'yi (1) içermektedir.

c. Üçüncü kategori; FIN56'yı içermektedir. FIN56 ferroptozu iki şekilde indüklemektedir. İlk olarak FIN56, GPX4'ün sentezini içeren mevalonat yolunu inhibe ederken (23), ikinci olarak ise, skualen sentaz enzimine bağlanarak bir antioksidan olan koenzim Q10'un (COQ10) tükenmesine yol açar (1). Bu mekanizma ayrıca, FIN56 ile indüklenmiş olan ferroptozu karşı hücre duyarlılığını da arttırmaktadır.

d. Dördüncü kategoride; kararsız demirin doğrudan oksidasyonu ve GPX4'ün inaktivasyonunun birlikte etkisi ile ferroptozu neden olan bir organik peroksittir olan FINO2 bulunmaktadır (23).

Yukarıdakilere ek olarak bazı ilaçlar (örneğin; sorafenib ve sulfasalazin) ile henüz geliştirilmemiş bileşiklerin (örneğin; ML210 ve ML162) SLC7A11 veya GPX4 aktivitesini inhibe ettiği, böylece lipid peroksidasyonunu indükleyerek ferroptozu tetiklediği bulunmuştur (2).

Ferroptozun İnhibisyonu

Ferroptoz mekanizması üzerine araştırmaların derinleşmesiyle birlikte, demir şelatörlerinin yanı sıra ferrostatin-1 (1-2), liproksstatin-1 (1-2) ve E vitamini (1-14) gibi birçok spesifik ferroptoz inhibitörü bulunmuştur. Ferrostatin-1 ve liproksstatin-1, antioksidanlar olarak hareket ederek lipid hidroperoksitlerin birikimini yavaşlatmaktadırlar (2). Koenzim Q10 (CoQ) ve K vitamini indirgeyen NAD(P)H ve FAD bağımlı bir oksidoredüktaz olan Ferroptoz baskılayıcı protein 1 (FSP1), GPX4'e paralel olarak plazma membran lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir (3-10).

Ferroptozun Kanser Metabolizmasındaki Rolü

İmmün sistem, kanserli hücrelerin tanınmasında ve ortadan kaldırılmasında kritik bir rol oynayarak tümör büyümesinin gözetimi ve kontrolüne katkıda bulunmaktadır (2). Yapılan çalışmalar, ferroptotik yanıtların tümör bağışıklığında çok yönlü bir role sahip olduğunu ve tümörün evresine, modeline ve tedavi bağlamına bağlı olarak değişen sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (10).

Ferroptozun tümör fizyopatolojisindeki hayati rolleri göz önüne alındığında, kanserin baskılanması için

ferroptoz temelli terapötik mekanizmaların incelenmesi güncel araştırmalar için bir ilgi odağı olmuştur. Yapılan çalışmalarda ferroptozun, bir antitümör tedavi seçeneği olarak kanser hücrelerin eliminasyonunda kullanılan immünoterapi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Ferroptozun immünotimülator veya immünosupresif etkileri, duruma bağlı olarak hem faydalı hem de zararlı sonuçlar doğurmaktadır. Bazı durumlarda ferroptoz patojenlere veya tümör hücrelerine karşı immün sistemin savunmasına katkıda bulunabilirken, diğer durumlarda kronik enflamasyonu, doku hasarını veya otoimmün yanıtları teşvik edebilmektedir (2). Örneğin, tümör mikroçevresindeki tehlike sinyalleri (DAMP'lar) immün sistem hücrelerinin işlevini etkileyebilmekte ve tümörün immün yanıtta kaçışına zemin hazırlayabilmektedir (10). Ayrıca; enflamasyon, patojenlere ve doku hasarına karşı immün yanıtın çok önemli bir parçası olsa da, tümör mikroçevresindeki kronik enflamasyon, tümörün ilerlemesi için uygun bir ortam sağlamaktadır (2).

Ferroptotik hücre ölümü ve immünoterapiler arasındaki ilişki çok yönlüdür. İmmünoterapi ile aktive edilen sitotoksik T lenfositlerinin salgıladığı IFN-gama hücre ferroptozunu indüklemekte iken, ferroptotik immün sistem hücrelerinin yanıtlarında meydana gelen hatalar ise aksine tümör metastazına zemin hazırlayabilmekte ve antitümör yanıtları olumsuz etkilemektedir (10). Yapılan çalışmalarda, P53'ün SLC7A11 ekspresyonunu aşağı doğru regüle ederek sistinin sistem Xc- tarafından alınımı engelleyebildiğini, böylece GPX4 aktivitesini etkilediğini ve antioksidan kapasitede azalma, ROS birikimi ve ferroptozu neden olduğunu bulmuştur (25). Buna ek olarak, P53-SAT1-ALOX15 (araşidonat lipoksijenaz 15) yolu da ferroptozun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. SAT1, P53'ün transkripsiyonel bir hedefidir ve poliamin katabolizması için önemli bir hız sınırlayıcı enzimdir (1). SAT1'in aktivasyonu, ROS tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunu ve ferroptozu indükler, bu da ALOX-15'in ekspresyon seviyesi ile yakından ilişkilidir. (Şekil 1)

Jiang ve arkadaşları, susturulmuş P53 genlerine sahip H1299 hücrelerinin aktivitesinin ROS ile muamele edildiğinde değişmeden kaldığını, ancak, P53

aktivasyonundan sonra ROS ile muamele edildiğinde hücrelerin %90'ı öldüğünü bulmuşlardır (26). Bu da P53 aktivasyonunun bu hücrelerin antioksidan kapasitesini azalttığını düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, P53'ün kanser hücrelerinde ferroptoz oluşumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak bununla birlikte Xie ve arkadaşları P53 ekspresyonunun kolorektal kanser hücrelerinde ferroptozun inhibisyonunda rol oynadığını göstermişlerdir (27).

Melanom üzerine yapılan bir çalışmada, miR-137'nin melanom hücrelerinde glutamin taşıyıcı SLC1A5 üzerinde doğrudan etki ederek ferroptozu negatif olarak düzenlediği, miR-137'nin yıkılmasının ise ferroptozu teşvik ettiği bulunmuştur (28). Diğer çalışmalarda, mitokondriyal kompleks I'in inhibe edilmesinin mitotik bağımlı ROS seviyelerinde bir artışı tetiklediğini ve bunun da sonuçta melanom hücrelerinde ferroptozu yol açtığını bulmuştur (Tablo 1) (1).

Tablo 1: Ferroptoz ve çeşitli kanser mekanizmaları arasındaki ilişkiler

KANSER TÜRÜ	MEKANİZMA
Beyin Kanseri	Bazı beyin kanseri hücreleri, hücre dışı GSH'nin γ -glutamiltransferaz1(GGT1) aracılı katabolizması yoluyla sistem Xc- aracılı sistin transportu ihtiyacının üstesinden gelmektedir.
Kolorektal Kanser	OTUD1 eksikliği, T hücrelerinin toplanmasının kısıtlanması ile kolon kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır.
Malign Melanom	Mitokondriyal kompleks I'in inhibe edilmesinin ile artan ROS seviyeleri melanom hücrelerinde ferroptozu açmaktadır.
Over Kanseri	Demir metabolizmasındaki değişikliklerin neticesinde, yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde aşırı demir birikimesinin ferroptozu zemin hazırladığı gösterilmiştir.
Meme Kanseri	Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, selenyumun hücre içine alınmasında rol oynayan LRP8 reseptörlerinin nakavtı hücreleri ferroptozu indükleyicilerine karşı hassaslaştırmaktadır.
Akciğer Kanseri	NFS1'in yukarı regülasyonunun ise primer akciğer tümör hücrelerinin in vitro büyümesini desteklediği gösterilmiştir
Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	Berrak hücreli renal karsinom hücrelerinin lipid peroksidasyonunu ve hücre ölümünü önleyebilmesinin büyük ölçüde GSH/GPX yoluna bağlı olması neticesinde, bu hücrelerin GSH sentezinin inhibisyonu ile ferroptozu gidişlerinin indüklenebildiği ve tümör büyümesinin inhibe edilebildiği gösterilmiştir.

Öte yandan, lenf düğümlerinden geçen metastatik melanom hücreleri erastin ile indüklenen ferroptozu karşı daha fazla direnç gösterebildiği gösterilmiş olup, bu da ferroptozu direncinin kazanılmasında immün sisteminin etkili olduğunu düşündürmektedir (10). Ferroptozu giden immün sistem hücreleri, diğer immünojenik hücre ölümünde görülen DAMP'ların yanı sıra, OTUD1 tarafından düzenlenen HSP70 ve HSP90'ı da salgılayarak

immünojenik hücre ölümünü indüklemektedir (29). OTUD1 eksikliğinde, T hücrelerinin toplanmasının kısıtlanması ile kolon kanseri gelişmesine zemin hazırlandığı gösterilmiştir (Tablo 1) (10).

Eling ve arkadaşları artesunatin (ART) ROS üretimini indükleyerek pankreatik duktal adenokarsinom hücre hatlarında ferroptozu aktive ettiğini bulmuşlardır (1-30).

Ayrıca, Cotylenin A (CN-A) ve feniletik izotiyosiyanat (PEITC) kombinasyonu ROS üretimini ves ferroptozu indüklemekte, böylece çeşitli pankreas kanseri hücrelerinin (Örn, MIAPaCa-2 ve PANC-1) proliferasyonunu inhibe etmektedir (1). Yapılan çalışmalarda, daha etkili bir kombinasyon olan Piperlongumine (PL), CN- A ve sulfasalazininin MIAPaCa-2 ve PANC-1 pankreas kanseri hücre hatlarında ferroptozu önemli ölçüde teşvik ettiği bulunmuştur (31).

Bazı beyin kanseri hücreleri, hücre dışı GSH'nin γ -glutamiltansferaz 1 (GGT1) aracılı katabolizması yoluyla sistem Xc- aracılı sistin transportu ihtiyacının üstesinden gelebilmektedir (Tablo 1) (3). Bununla birlikte nadir görülen bir böbrek kanserinde (kromofob renal hücreli karsinom), GGT1 işlevinin yokluğu bu hücreleri normal dokulara göre hayatta kalmak için hücre dışı sistine son derece bağımlı hale getirmektedir (3). Berrak hücreli renal karsinom hücreleri de, GSH sentezi için gerekli olan glutamin ve sistinin tükenmesine karşı oldukça hassastır ve bu hücrelerin lipid peroksidasyonunu ve hücre ölümünü önleyebilmesi büyük ölçüde GSH/GPX yoluna bağlıdır (32). Bu sebeple berrak hücreli renal karsinom hücrelerinde GSH sentezinin inhibisyonunun ferroptozu indükleyebildiği ve tümörlerin büyümesini inhibe edebildiği bulunmuştur (Tablo 1).

Çalışmalardan elde edilen bu bilgiler bize, hücreler arasındaki protein ekspresyonu farklılıklarının sistinden yoksun olma gibi pro-ferroptotik uyarılara karşı nasıl benzersiz hassasiyetlere yol açabileceğini göstermiştir. Selenyum, LDL reseptörü ile ilişkili protein 8 (LRP8) gibi hücre yüzeyi reseptörleri tarafından bağlanan ve endositozu yapılan karaciğer tarafından salgılanan, selenyum içeren taşıyıcı protein selenoprotein P'nin endositozu yoluyla hücreye girebilir. Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, LRP8 nakavtı, hücreleri ferroptoz indükleyicilerine karşı hassaslaştırmaktadır (Tablo 1) (3).

Yüksek oranda diferansiye akciğer adenokarsinomlarında, demir-kükürt kümesi biyosentetik enzimi (NFS1) bol miktarda eksprese edilir. Bu enzim, demir-kükürt kümesinin ekspresyon seviyesini sürdürülmesini sağlamaktadır. NFS1'in baskılanmasının tek başına ferroptozu indüklemekte yeterli olmamasının yanı sıra, hücreler büyük miktarlarda ROS ürettiğinde

NFS1'in inhibisyonuyla indüklenen demir açlığı ferroptozu teşvik etmektedir (1). NFS1'in yukarı regülasyonun ise primer akciğer tümör hücrelerinin in vitro büyümesini desteklediği gösterilmiştir (33).

Over kanseri hücrelerinin yüksek konsantrasyonlarda ART'ye maruz kalması, ROS'a bağlı DNA hasarına neden olarak, genellikle ferroptoz ile ilişkili bir süreç olan hücre bölünmesindeki G2/M fazının durmasına yol açmaktadır (34). Malign over tümörlerinin en yaygın alt tipi olan yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde demir metabolizmasının önemli ölçüde değiştiği, demir alımı ve tutulmasının arttığı gösterilmiştir. Basuli ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada, yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde aşırı demir birikiminin ferroptozu zemin hazırladığını belirtmişlerdir (35).

Güncel çalışmalar, CD8+T lenfositlerin aracılık ettiği antitümör immünitede ferroptozun rolünü ortaya çıkarmıştır. Yapılan araştırmalarda CD8+T hücrelerinin immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedaviden sonra aktive olabileceği ve tümör hücrelerinde ferroptozu teşvik edebileceği ortaya konmuştur (36). CD8+T lenfositler tarafından üretilen IFN-gama tümör hücresi membranındaki reseptörler tarafından algılanır. Bunun neticesinde transkripsiyon faktörü STAT1'in ekspresyonu artar ve sistem Xc- ekspresyonu daha da azalarak GSH/GPX4 ekseninin supresyonu meydana gelmektedir (10). Böylece tümör hücreleri ferroptozu daha duyarlı hale gelmektedir. Bununla birlikte, intrinsik ferroptoz direnci olan veya ferroptoz inhibitörleri ile önceden tedavi edilen tümör hücrelerinin immün kontrol noktası blokajına karşı duyarsız olduğu bildirilmiştir (36). Yapılan diğer çalışmalarda ise, immünoterapi ile aktive olan CD8 T hücreleri tarafından salınan IFN-gama ile radyoterapi ile aktive edilmiş ataksi talenjektazi mutant geninin birleştirilmesi ile SLC7A11 inhibe edilmiş, böylece hücrel lipid peroksidasyonun ardından ferroptozun arttığı gösterilmiştir (37).

Kanser hücrelerinin metabolizmasındaki değişikliklerin ve immün sistem ile ilişkilerinin anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde çok büyük önem taşımaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar hala devam etmektedir ve bizlere yeni ufuklar açmaktadır.

SONUÇ

Bir programlanmış hücre ölümü olan ferroptoz, keşfinden bu yana pek çok araştırmacı için ilgis odağı olmuş, mekanizması aydınlatılmaya çalışılmış ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi bilim insanları tarafından incelenmiştir. Ferroptoz ve kanser metabolizmaları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da bu araştırmalar arasında yerini almıştır. Ferroptozun immün yanıtlar üzerindeki etkisinin, terapötik müdahaleler için fırsatlar sunabileceği düşünülmektedir. Anti-tümör immün yanıtları arttırabileceği veya patolojik İmmün yanıtları baskılayabileceği düşünüldüğünden ferroptozu düzenleyen mekanizmaları hedef alan stratejilerin immünoterapilerle birleştirilmesi fikri, hala daha yeni araştırmalarla incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Keşfedilmemiş pek çok alanı olsa da, ferroptoz mekanizmasını ve çeşitli hastalıklardaki rolünü incelemek ve böylece etkili tedaviler önermek için çalışmak gelişime açık, umut vaat eden bir araştırma sahası olarak güncelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

- Li J, Cao F, Yin H liang, Huang Z jian, Lin Z tao, Mao N, vd. Ferroptosis: past, present and future. C. 11, Cell Death and Disease. Springer Nature; 2020.
- Tang D, Kroemer G, Kang R. Ferroptosis in immunostimulation and immunosuppression. C. 321, Immunological Reveews. John Wiley and Sons Inc; 2024. s. 199-210.
- Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptoses. Nature Reveews Molecular Cell Biology. Nature Research; 2024.
- Li D, Le Y. The interacteon between ferroptoses and lipid metabolism in cancer. C. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.
- Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells.
- Yang WS, Stockwell BR. Synthetic Lethal Screening Identifies Compounds Activating Iron-Dependent, Nonapoptotic Cell Death in Oncogenic-RAS-Harboring Cancer Cells. Chem Biol. 21 Mart 2008;15(3):234-45.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, vd. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 25 Mayıs 2012;149(5):1060-72.
- Dixon SJ, Pratt DA. Ferroptosis: A Flexible Constellation of Related Biochemical Mechanisms Graphical Abstract HHS Public Access.
- Conrad M, Lorenz SM, Proneth B. Targeting Ferroptosis: New Hope for As-YetIncurable Diseases. C. 27, Trends in Molecular Medicine. Elsevier Ltd; 2021. s. 113-22.
- Shi L, Liu Y, Li M, Luo Z. Emerging roles of ferroptosis in the tumor immune landscape: from danger signals to anti-tumor immunity. C. 289, FEBS Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. s. 3655-65.
- Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, vd. Ferroptosis: Process and function. C. 23, Cell Death and Differentiation. Nature Publishing Group; 2016. s. 369-79.
- Salnikow K. Role of iron in cancer. Semin Cancer Biol. 01 Kasım 2021;76:189-94.
- Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways. Nature Reviews Molecular Cell Biology. Nature Research; 2023.
- Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, vd. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. C. 171, Cell. Cell Press; 2017. s. 273-85.
- Xie Y, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. GPX4 in cell death, autophagy, and disease. C. 19, Autophagy. Taylor and Francis Ltd.; 2023. s. 2621-38.
16. Yang WS, Sriramaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, vd.

17. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1-2):317-31.
18. Lin Z, Liu J, Kang R, Yang M, Tang D. Lipid Metabolism in Ferroptosis. *C*. 5,

YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
 - a. Dil
 - b. Temel İlkeler
 - c. Makale türleri ve genel biçimleri
 - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

ETİK KURALLAR

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

Deneyisel hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından (www.equator-network.org/home/) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) ulaşılabilir.

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

Derleme makalesi

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

Olgular sunumları

Olgular sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

Editöre mektuplar

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

	Bölümler	Kelime Sayısı- Ana Metin *	Kelime Sayısı- Öz	Anahtar Sözcük Sayısı
Araştırma Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
Derleme Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
Olgu Sunumu	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
Editöre Mektup	yapılandırılmamış	1000	-	-

*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

Öz (Abstract)

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler (Key words)

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

Giriş

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

Bulgular

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

Tablolar ve Tablo Başlıkları

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: *, **, ***, †, ‡, §, ¶.

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

Örnek: Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

Tartışma

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

Teşekkür

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

Dergi Makaleleri

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Kitaplar ve Diğer Monograflar

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

Elektronik Materyal

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

Gönderimi tamamlamadan önce; aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
 - Yazının başlığı ve kısa başlığı
 - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
 - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
 - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
 - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
 - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
 - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

Revizyon gerektiği durumlarda yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

KABUL SONRASI

Son kontrol (proof): Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

DOI numarası: Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

Basılan yazılar: Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

İletişim:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
 - a. Language
 - b. Basic Principals
 - c. Types of Articles and General Format
 - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

SCOPE and MAIN POLICIES

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to “J DEU Med” by the “Copyright Transfer Form” (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

ETHICAL GUIDELINES

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with “*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with “*International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*” (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or “*Guide for the care and use of laboratory animals*” (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

Basic Principles

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) .

Types of articles accepted for submission

Research article

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

Review article

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

Case report

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

Letter to the Editor

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

General format and length of types of articles accepted for submission

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

Manuscript Sections

Title (Başlık)

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

Abstract (Öz)

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

Keywords (Anahtar sözcükler)

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

Introduction

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

Materials and Methods

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

Results

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

Tables

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: *, **, ***, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

Figures

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

Example: Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

Discussion

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

Acknowledgements

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

References

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Please find below the examples for the most frequently used references:

Articles in Journals

- **Standard journal article (with six or less authors):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Books and Other Monographs

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

Electronic Material

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>