



JAMER

Journal of Anatolian Medical Research

Journal of
Anatolian
Medical Research

Cilt:9 Sayı:3 Aralık 2024

e-ISSN : 2587-1153

Volume:9 Number:3 December 2024

Journal of Anatolian Medical Research

JAMER

Journal of Anatolian Medical Research

YAYIN KURULU

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına Sahibi

Doç. Dr. Serhat KOYUNCU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Baş Editör

Prof. Dr. İbrahim Özcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Editörler

Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Prof. Dr. K. Murat ÖZCAN, Bilkent Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ, Afyon Kocatepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, TÜRKİYE

Doç. Dr. Rıza ÇITIL, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ömer SALT, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ömer ŞAHİN, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Türkan İKİZCELİ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Yardımcı Editörler

Doç. Dr. Ebru AKAY, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ali ERAY, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Yunus DÖNDER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ahmet ÖZDEMİR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Yasemin DOĞAN, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

İngilizce Dil Editörü

Öğr. Gör. Dursun ÇOLAK, Erciyes Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, Kayseri, TÜRKİYE

İletişim

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şeker Mah. Molu Cad. Kocasinan / Kayseri 0352 315 00 - 01 - 02 kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr

Yayın Türü/ Type of Publicatio

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Mizanpaj

Rifat Behram SOYUĞUR

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

- Akdeniz, Yonca:** İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp, İSTANBUL
- Akın, Mustafa Ali:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, SAMSUN
- Akın, Sibel:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, KAYSERİ
- Aksoy, Hüseyin:** Kayseri Askeri Hastane, Kadın Hastalıkları ve Doğum, KAYSERİ
- Aksu Yavaş, Bağdagül:** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji, İSTANBUL
- Artan, Cem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KAYSERİ
- Argun, Mustafa:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, KAYSERİ
- Ataseven, Hilmi:** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji, SİVAS
- Atasoy, Mustafa:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Cildiye, KAYSERİ
- Bayındır, Yaşar:** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, MALATYA
- Baykan, Halit:** Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, KAYSERİ
- Baştuğ, Funda:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi, KAYSERİ
- Besli, Serkan:** Kadirli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, OSMANİYE
- Cander, Soner:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, BURSA
- Cihan, Benderli Yasemin:** Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, KAYSERİ
- Cihangiroğlu, Mustafa:** Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, AMASYA
- Çölgeçen, Emine:** Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cildiye, YOZGAT
- Deniz, Sinan:** LMU Klinikum der Universität München, Radiology, MUNICH, GERMANY
- Demirelli, Selami:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kardiyoloji, KAYSERİ
- Doğan, Serkan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji, KAYSERİ
- Duru, Necati:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, KAYSERİ
- Durmuş Altun, Gülay:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp, EDİRNE
- Erözgen, Fazilet:** SBU, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İSTANBUL
- Ertan, Tamer:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi, KAYSERİ
- Eser, Bülent:** Medikal Park Hastaneler Grubu, Hematoloji, ANTALYA
- Göçmen, Ayşe Yeşim:** Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, YOZGAT
- Gül, Ayşe:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, İZMİR
- Günel, Ali İhsan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Nefroloji, KAYSERİ
- Gündoğan, Kürşat:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, KAYSERİ
- Güzelburç, Vahit:** Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji, İSTANBUL
- Hasbek, Zekiye:** Sivas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp, SİVAS
- İkizceli, İbrahim:** İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp, İSTANBUL
- Kaçar Bayram, Ayşe:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, KAYSERİ
- Kapusuz Gencer, Zeliha:** İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, İSTANBUL
- Karaçavuş, Seyhan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp, KAYSERİ
- Karadağ, Mert Ali:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Üroloji, KAYSERİ
- Karakükcü, Çiğdem:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, KAYSERİ

JAMER

Journal of Anatolian Medical Research

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

- Karaman, Hatice:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Patoloji, KAYSERİ
- Kayabaş, Üner:** Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, NIĞDE
- Keklik, Muzaffer:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji, KAYSERİ
- Kiraz, Aslıhan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, KAYSERİ
- Koç, Ali:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji, KAYSERİ
- Koç, Mehmet Sait:** Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji, MALATYA
- Küme, Tuncay:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, İZMİR
- Korkmaz, Serdal:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji, KAYSERİ
- Osman, Ahmed Adam:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Somali Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, MOGADIŞU, SOMALI
- Oral, Şükrü:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, KAYSERİ
- Ozan, Fırat:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, KAYSERİ
- Özer, Tülay:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, KOCAELİ
- Özcan, İbrahim:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları, KAYSERİ
- Özsoy, İbrahim Ethem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, KAYSERİ
- Özyurt, Kemal:** Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cildiye, KIRŞEHİR
- Özlü, Sare Gülfem:** Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji, ANKARA
- Özer, Şimşek Zuhal:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, KAYSERİ
- Pınar, Aslı:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, ANKARA
- Poyrazoğlu, Orhan Kürşat:** Medikal Park Hastaneler Grubu, Gastroenteroloji, İSTANBUL
- Sav, Hafize:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Hastalıkları, KAYSERİ
- Savranlar, Ahmet:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji, KAYSERİ
- Sılay, Emin:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, KAYSERİ
- Şahin, Taner:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Acil Tıp, KAYSERİ
- Şimşek, Yasin:** Acıbadem Sağlık Grubu, Endokrinoloji, KAYSERİ
- Şimşek, Ziya:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kardiyoloji, KAYSERİ
- Talay Çalış, Havva:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, KAYSERİ
- Tezcan, M. Akif:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, KAYSERİ
- Tomruk Sütbeyaz, Serap:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, KAYSERİ
- Tokmak, Turgut Tursem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji, KAYSERİ
- Topuz, Ömer:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi, KAYSERİ
- Tuna, İbrahim Sacit:** University of Florida College of Medicine, Department of Radiology, Gainesville, USA
- Tülpar, Sebahat:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nefroloji, İSTANBUL
- Uslu, Mehmet:** Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, KARS
- Yasım, Alptekin:** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi, KAHRAMANMARAŞ
- Yazıcıoğlu, Bahadır:** Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Halk Sağlığı, SAMSUN

İçindekiler

Araştırma Makalesi

88

İmmüoglobulin A Nefropatisinde İnflamatuvar Biyobelirteçlerin Prognostik Öneminin Değerlendirilmesi
Hakan Saracoglu, Bülent Tokgöz, İsmail Koçyiğit

93

Kronik Hepatit B Hastalarında Lamivudin ve Telbivudin Tedavilerinin Karşılaştırılması
Sibel Gürbüz, Oğuzhan Bol, İhami Çelik

98

Bünyan Devlet Hastanesinde İnsan Papilloma Virüsü Prevalansının ve Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi
Nuri Çakır, Sinem Akça Keklikcioğlu

102

Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanılı Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi
Emine Uslu, Abdulsamet Erden, Oğuzhan Bol, Hatice Karagöz

107

Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sırasında Ventilasyonun Manuel Balon-Valf veya Mekanik Ventilatör ile Sağlanması Spontan Dolaşımın Geri Dönüşü ve Laktat Düzeyi Üzerine Etkisi
Güven Yılmaz, Burcu Azapoğlu Kaymak, Tuba Cimilli, Emre Yılmaz, Serhat Ersöz, Mustafa Çalık

114

6 Şubat 2023 Kahramanmaraş Depremi Sonrası Sağlık Çalışanlarında Anksiyete ve Depresyon
Mebrure Beyza Gökçek, İrfan Gökçek, İbrahim Toker, Ayşin Kılıç Tokar, Naciye Hocaoğlu

Olgu Sunumu

121

Mor İdrar Torbası Sendromu
Sümevra Koyuncu, Hafize Nur Keklik, Nazmiye Serap Biçer

124

Öksürük ve Efor Dispnesi Olan Hastada Kardiyak Tutulumlu Hipereozinofilik Sendrom Tanısı
Ayşe Büşra Özkan, Muhammet Kızmaz, Ali Ramazan Benli, Esra Yıldızhan

Editöre Mektup

127

Beslenme ve Beyin: Gıda Katkı Maddelerinin Ruh Sağlığı Üzerindeki Potansiyel Etkileri
Doğançan Sönmez

Contents

Research Article

88

Evaluation of the Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Immunoglobulin A Nephropathy
Hakan Saracoglu, Bülent Tokgöz, İsmail Koçyiğit

93

Comparison of Lamivudine and Telbivudine Treatments in Chronic Hepatitis B Patients
Sibel Gürbüz, Oğuzhan Bol, İhami Çelik

98

Evaluation of Human Papilloma Virus Prevalence and Genotype Distribution in Bunyan State Hospital
Nuri Çakır, Sinem Akça Keklikcioğlu

102

Evaluation of Hematologic Parameters in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Single Center Experience
Emine Uslu, Abdulsamet Erden, Oğuzhan Bol, Hatice Karagöz

107

The Effects of Ventilation During Cardiopulmonary Resuscitation Using Manual Bag-Valve or Mechanical Ventilator on the Return of Spontaneous Circulation and Lactate Levels
Güven Yılmaz, Burcu Azapoğlu Kaymak, Tuba Cimilli, Emre Yılmaz, Serhat Ersöz, Mustafa Çalık

114

Anxiety and Depression in Healthcare Workers After February 6th, 2023 Kahramanmaraş Earthquake
Mebrure Beyza Gökçek, İrfan Gökçek, İbrahim Toker, Ayşin Kılıç Toker, Naciye Hocaoğlu

Case Report

121

Purple Urine Bag Syndrome
Sümeyra Koyuncu, Hafize Nur Keklik, Nazmiye Serap Biçer

124

Diagnosis of Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement in a Patient with Cough and Exertional Dyspnea
Ayşe Büşra Özkan, Muhammet Kızmaz, Ali Ramazan Benli, Esra Yıldızhan

Letter to the Editor

127

Nutrition and the Brain: The Potential Role of Food Additives on Mental Health
Doğançan Sönmez



Evaluation of the Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Immunoglobulin A Nephropathy

İmmünoglobulin A Nefropatisinde İnflamatuvar Biyobelirteçlerin Prognostik Öneminin Değerlendirilmesi

Hakan Saraçoğlu¹, Bülent Tokgöz², İsmail Koçyiğit²

¹ Kayseri City Hospital, Department of Internal Medicine, Kayseri, Türkiye

² Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Immunoglobulin A (IgA) nephropathy, the most prevalent primary glomerulonephritis, carries the potential for progression to kidney failure. The researches are going on for biomarkers that can be used to predict the prognosis. This study aimed to evaluate the effect of some inflammatory parameters on prognosis in IgA nephropathy.

Materials and Methods: The study included 53 patients diagnosed with IgA nephropathy. Blood urea nitrogen (BUN), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary microprotein/creatinine (Mp/Cr) ratio, white blood cell count (WBC), mean platelet volume (MPV), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-Reactive protein (CRP) at initial admission, along with eGFR values at subsequent follow-ups (1, 3, and 5 years), were retrospectively analyzed. Poor prognosis was defined as a 50% or greater reduction in eGFR, hemodialysis requirement, kidney transplantation, or exitus.

Results: Patients with poor prognosis exhibited higher BUN, creatinine, and Mp/Cr ratio, accompanied by lower eGFR levels. Notably, among the inflammatory biomarkers, only MPV demonstrated a significant difference between the prognosis groups, with lower values observed in the poor prognosis group ($p=0.006$). ROC analysis revealed significant predictive value for all five parameters (BUN, creatinine, eGFR, urine Mp/Cr and MPV), with MPV showing the highest AUC value (0.78).

Conclusion: This study pioneers the evaluation of MPV as a prognostic marker in IgA nephropathy. Pending confirmation through subsequent investigations, MPV holds promise as a valuable prognostic indicator for IgA nephropathy.

Keywords: Immunoglobulin A nephropathy, inflammatory biomarker, mean platelet volume, prognosis

ÖZET

Amaç: En yaygın primer glomerülo nefrit olarak bilinen immünoglobulin A (IgA) nefropatisi, böbrek yetmezliğine ilerleme potansiyeli taşımaktadır. Prognozu tahmin etmek için kullanılacak biyobelirteçler için araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, IgA nefropatisinde bazı inflamatuvar parametrelerin prognoz üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya IgA nefropatisi tanısı konulan 53 hasta dahil edildi. İlk başvurudaki kan üre azotu (BUN), kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (eGFR), idrar mikroprotein/kreatinin (Mp/Cr) oranı, beyaz kan hücre sayısı (WBC), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) ile birlikte, bir, üç ve beşinci yıl kontrollerindeki eGFR değerleri retrospektif olarak değerlendirildi. Herhangi bir kontrolde eGFR'de %50 veya daha fazla azalma olması, hemodiyaliz gereksinimi, böbrek transplantasyonu veya eksitus kötü prognoz olarak kabul edildi.

Bulgular: Kötü prognostik grup, iyi prognostik gruba göre daha yüksek BUN, kreatinin ve Mp/Cr oranları ile birlikte, daha düşük eGFR düzeylerine sahipti. İnflamatuvar biyobelirteçlerden ise sadece MPV prognoz grupları arasında anlamlı bir fark gösterdi ve kötü prognostik grupta daha düşük değerler gözlemlendi ($p=0.006$). ROC analizi, iki grup arasında anlamlı farklı bulunan beş parametrenin (BUN, kreatinin, eGFR, idrar Mp/Cr ve MPV) anlamlı öngörücü değere sahip olduğunu gösterirken, MPV en yüksek AUC değerine (0,78) sahipti.

Sonuç: Bu çalışma, MPV'nin IgA nefropatisinde prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmesine öncülük etmektedir. Sonraki araştırmalarla doğrulanmayı bekleyen MPV, IgA nefropatisi için değerli bir prognostik gösterge olarak umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoglobulin A nefropatisi, inflamatuvar belirteç, prognoz, ortalama platelet hacmi

Corresponding Author: Hakan Saraçoğlu, Kayseri City Hospital, Department of Internal Medicine, Kayseri, Türkiye **Email:** drhakansaracoglu@gmail.com

Cite this article as: Saraçoğlu H, Tokgöz B, Koçyiğit İ. Evaluation of the Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Immunoglobulin A Nephropathy. JAMER 2024;9(3):88-92.

Received: 01.04.2024

Accepted: 13.11.2024

Online Published: 31.12.2024

INTRODUCTION

IgA nephropathy (IgAN) is a clinicopathological syndrome characterized by deposition of IgA in the glomerular mesangium, mesangial cell proliferation, and recurrent episodes of hematuria. It is the most prevalent primary glomerular disease (1). Patients may present with a spectrum of signs and symptoms, ranging from asymptomatic microscopic hematuria to kidney function impairment (2,3). Despite the researches on many immunosuppression agents maintain, there is no specific treatment exists for IgAN. Currently the essential of the IgAN treatment is supporting kidney care, such as blood pressure controlling, salt-free diet, angiotensin blockage, and endothelin antagonism (4). The prognosis of IgAN is highly variable. Approximately 20-30 years after the initial clinical presentation, 30-40% of patients may develop end-stage kidney disease. Diagnostic findings indicative of disease progression include high serum creatinine, hypertension (>140/90 mm-Hg), and persistent proteinuria exceeding 1 g/day for more than six months (5).

IgAN is a complex disease influenced by various factors affecting its development and prognosis. Although its pathogenesis remains incompletely elucidated, autoimmunity and inflammation are thought to be the primary mechanisms (6,7). The widely accepted "four hits" hypothesis outlines the key steps in disease progression: (1) increased insufficient galactosylated IgA1 in plasma; (2) development of autoantibodies against insufficient galactosylated IgA1; (3) formation of immune complexes; (4) mesangial deposition complexes leading to disruption of glomerular functions through activation of mesangial cells. Consequently, cells and molecules of the immune system participate in the pathogenesis of IgAN through diverse mechanisms (8). This complexity suggests that inflammatory parameters may serve as potential biomarkers to predict prognosis in IgAN.

In the current study, we have purposed to assess the utility of specific inflammatory biomarkers and inflammation-related hemogram parameters in predicting IgAN progression.

MATERIALS and METHODS

This study was conducted as single-center and the data collection was based on retrospective analysis. Patients screening was performed in the Erciyes University Nephrology Department for last 10 years. Only patients with biopsy proven IgAN diagnosis and having an estimated glomerular filtration rate (eGFR) above 30 ml/min/1.73m² were included. Patients who were not maintained follow-up regularly were excluded due to insufficient medical data. Additionally, patients with known active infections during the kidney biopsy period

were excluded, as infections could alter inflammatory markers. Exclusion criteria were clinical signs of active infection, such as fever, a CRP level >20 mg/L, a white blood cell count >12,000/uL, and the absolute neutrophil count >6,000/uL.

The following data were recorded at first admission: the presence of diabetes mellitus (DM) and/or hypertension (HT), crescent formation in kidney biopsy, systolic and diastolic blood pressure (BP), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, eGFR, (calculated by the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration, CKD-EPI formula), urinary protein to creatinine ratio (uPCR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, white blood cell (WBC), neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and mean platelet volume (MPV). By using their formulas: NLR= neutrophil count/lymphocyte count, PLR=platelet count/lymphocyte count.

Additionally, eGFR values at the first, third, and fifth-year follow-ups were screened, and eGFR change % values were calculated using the following formula:

$$\text{eGFR change\%} = \frac{[(\text{eGFR}_{\text{first admission}} - \text{eGFR}_{\text{control}}) / \text{eGFR}_{\text{first admission}}] \times 100}{}$$

The patients were then categorized into two groups for analysis: 1) good prognosis group and 2) poor prognosis group. Based on the criteria defined by the SPRINT study group (9), if a patient has above 50% reduction in eGFR, or kidney replacement requirement, or death was defined as poor prognosis. Finally, two progression groups were compared according to recorded data.

Ethical Approval

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and received approval from the Erciyes University Clinical Research Ethical Committee (decision no: 2020/52, date: 29/01/2020).

Statistics

Statistical Analysis was conducted using SPSS Statistics 25 software (IBM Corporate, Armonk, New York). Summary statistics of continuous variables and categorical variables were presented as mean±standard deviation (X ± SD) or frequency and %, respectively. Independent samples t-test and chi-square analysis were performed for comparisons between the two groups. Receiver-Operating Characteristic (ROC) analysis was employed to determine the cut-off, sensitivity, specificity, and the area under the curve (AUC) values of variables associated with poor prognosis. p values below 0.05 considered statistically significant.

RESULTS

This study included a total of 53 patients. The mean age

of the patients was 38.5 ± 13.2 years. The group consisted of 33 males (62.3%) and 20 females (37.7%). The average initial eGFR level was 70.3 ± 32.9 mL/min/1.73m². The average initial uPCR level was 2.0 ± 1.4 mL/min/1.73m². Poor prognosis was determined in 20 (37.7%) patients. eGFR reduction more than 50% was determined in two patients, dialysis treatment was determined in six patients; kidney transplantation was determined in seven patients, and death was in five patients. The remaining 33 (62.3%) patients were categorized into the good prognosis group. Firstly, the two IgAN progression groups were compared according to clinical and demographic features. Age and gender did not demonstrated statistically significant different distribution between two IgAN progression groups. The frequency of DM was statistically significantly different between two groups. The frequency of HT was statistically significantly higher ($p=0.014$) in the poor prognosis group (33.3%) when compared with good prognosis group (8.0%). These results were summarized in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the prognosis groups

	Good Prognosis (n=33)	Poor Prognosis (n=20)	p
Age	37.2±14.3	40.5±11.2	0.383
Gender (Male)	20 (60.6%)	13 (65.0%)	0.549
Diabetes Mellitus			0.513
Yes	4 (12.1%)	2 (10.0%)	
No	29 (87.9%)	18 (90.0%)	
Hypertension			0.014
Yes	2 (8.0%)	5 (33.3%)	
No	23 (92.0%)	10 (66.7%)	
Crescent Formation	8 (24.2%)	3 (15.0%)	0.421
Systolic BP (mm-Hg)	121.61±13.95	127.5±17.22	0.223
Diastolic BP (mm-Hg)	77.14±9.76	76.25±8.06	0.758

BP: Blood pressure

The two IgAN progression groups were compared according to initial kidney function tests. In patients with poor prognosis group statistically significant lower ($p=0.003$) eGFR levels were seen when compared with patients with good prognosis. The initial eGFR was 80.6 ± 30.0 mL/min/1.73m² in patients with good prognosis and 53.2 ± 30.9 mL/min/1.73m² in patients with poor prognosis. Furthermore, In patients with a poor prognosis statistically significantly higher ($p=0.012$) uPCR levels were seen when compared patients with good prognosis. The initial uPCR level was 1.6 ± 1.1 mg/mg in patients with good prognosis and 2.7 ± 1.6 mg/mg in patients with a poor prognosis. The results were summarized in Table 2.

There were no statistically significant differences in specific inflammatory biomarkers (ESR and CRP) and inflammation-related hemogram parameters (WBC, neutrophil, lymphocyte, platelet, NLR, PLR) between two IgAN progression groups. Only MPV was statically

significantly lower ($p=0.006$) in patients with a poor prognosis. The results were summarized in Table 2. MPV was 8.9 ± 1.1 fL in patients with good prognosis and 8.0 ± 1.1 fL in patients the poor prognosis (Figure 1).

Table 2. Biochemical parameters of prognosis groups

	Good Prognosis (n= 33)	Poor Prognosis (n=20)	p
eGFR (ml/min/1.73m ²)	80.68±30.07	53.28±30.95	0.003
uPCR	1.68±1.13	2.69±1.68	0.012
WBC (10 ³ /μL)	8.63±2.39	7.83±1.86	0.205
Neutrophil (10 ³ /μL)	5.28±2.33	4.91±1.27	0.515
Lymphocyte (10 ³ /μL)	2.23± 0.88	1.93± 0.85	0.223
Platelet (10 ³ /μL)	246±54	218±75	0.120
MPV (fL)	8.96±1.16	8.01±1.19	0.006
NLR	2.76±1.73	3.14±1.99	0.474
PLR	123.01±46.55	135.66±72.82	0.443
ESR (mm/h)	20.93±20.76	28.23±20.02	0.299
CRP (mg/L)	7.83±7.47	8.65±10.43	0.779

eGFR: estimated glomerular filtration rate, uPCR: urinary protein to creatinine ratio, WBC: White blood cell, MPV: mean platelet volume, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PLR: platelet to lymphocyte ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate. Statistical significance is indicated in bold

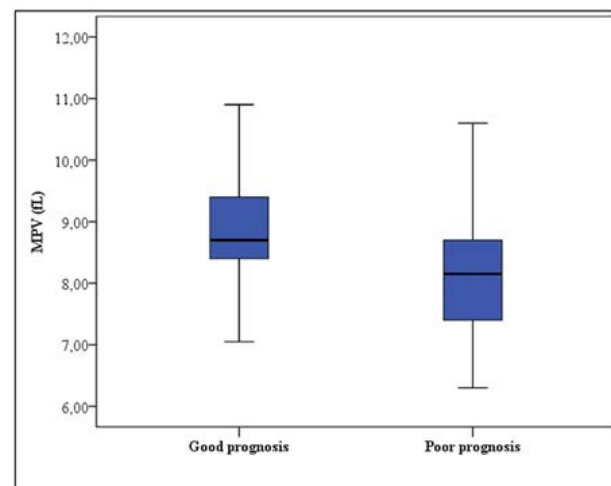


Figure 1. Comparative box-plot graphic of MPV between prognosis groups.

ROC analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of parameters predicting poor prognosis of IgAN. All five parameters (BUN, creatinine, eGFR, uPCR, and MPV) had significant predictive values. The results were summarized in Table 3 and demonstrated in Figure 2. While the AUC values were closely aligned, MPV demonstrated the highest AUC (0.78) the ROC analysis.

DISCUSSION

We conducted a retrospective evaluation of the prognostic predictivity of various inflammatory markers as well

as certain clinical and biochemical parameters, which had previously been recognized for their prognostic significance in IgAN.

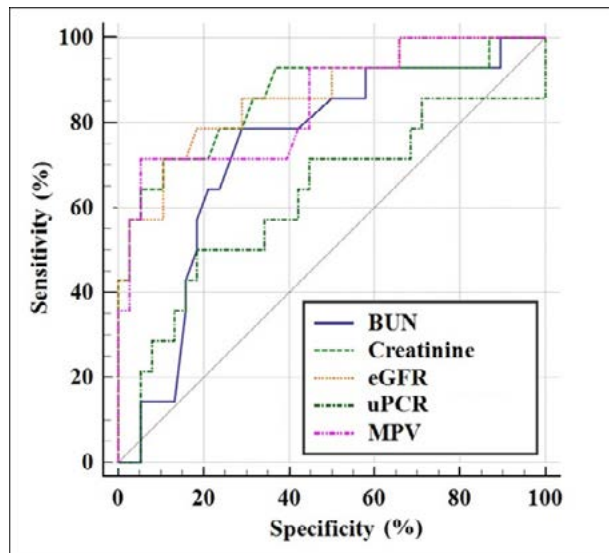


Figure 2. Comparison of ROC curve of biochemical parameters.

Table 3. Performance data of biochemical parameters in ROC analysis

	Cut-off	Sensitivity%	Specificity%	AUC	p
BUN	13.25	78	75	0.77	<0.001
Creatinine	0.765	77	79	0.74	0.004
eGFR	26.75	71	81	0.77	0.001
MPV	6.925	79	72	0.78	0.001
uPCR	0.89	71	75	0.74	0.002

AUC: area under the curve, BUN: blood urea nitrogen, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MPV: mean platelet volume, uPCR: urinary protein to creatinine ratio.

Statistical significance is indicated in bold.

The most important outcome of this study was related to MPV, which serves as an inflammatory marker, was significantly lower in patients with poor prognosis group when compared to the patients with good prognosis. Furthermore, ROC analysis revealed with a MPV may be a valuable biomarker in predicting poor prognosis of IgAN. During an inflammatory condition, the intracellular synthesis of procoagulant and proinflammatory factors causes an increase in the percentage of large platelets (increase in MPV), possibly due to degranulation and release of the platelet pool in the spleen. At the same time, these cells rapidly migrate to the site of inflammation. This explains the low MPV in the chronic inflammation (10). Therefore, MPV could reflect systemic inflammation status. Based on this mechanism, lower MPV values in

poor prognosis than in good prognosis may be due to a longer-term and / or more severe inflammation.

Prior studies have highlighted the diagnostic and prognostic significance of MPV in various diseases. Yun et al. revealed that MPV was reduced in 19.9% of renal cell carcinoma patients, correlating with shorter survival times. Decreased MPV emerged as an independent prognostic factor for overall survival (11). Nainggolan et al. explored MPV variations in active and remission phases of children with nephrotic syndrome, noting lower MPV values during the active period (12). In systemic lupus erythematosus (SLE), MPV was observed to be lower during activation compared to remission (13,14). A notable decrease in MPV was also observed during active periods of ulcerative colitis and Crohn's disease (15,16). However, we did not encounter any studies evaluating MPV levels in IgAN in the literature review, accordingly, the current study stands as the first.

While certain reports have highlighted the prognostic relevance of other inflammatory markers like WBC, neutrophils, NLR, and PLR. For example, Li et al. reported that NLR levels were elevated in patients with IgAN when compared to healthy controls, and the easily available NLR in clinical practice could serve as an independent risk factor for IgAN progression (17-19). However, none of these inflammatory biomarkers levels shown significant differences between the two IgAN prognosis groups in our study. This discrepancy may be attributed to the relatively small sample size of our study compared to existing literature and/or the exclusion of patients with active infection at the time of admission, a factor not consistently considered in similar studies (not specified as exclusion criteria).

Prior studies have highlighted the prognostic importance of HT or significant elevation in blood pressure at the time of diagnosis (5). In our investigation, the incidence of HT was notably higher (33.3%) in the poor prognosis group, establishing HT as an independent risk factor. However, there was no discernible difference in systolic/diastolic blood pressures at the time of diagnosis between the groups. This may be related to the control of blood pressure with antihypertensive medications before the study, such as renin-angiotensin system (RAS) blocker.

Decreased initial eGFR, as evidenced by increased serum creatinine, has been consistently associated with an unfavorable kidney outcomes. A substantial prospective study demonstrated a cumulative incidence of kidney failure linked to high serum creatinine and low GFR levels at diagnosis (20). Likewise, another study in patients with stage 3-5 chronic kidney disease revealed an association between high BUN levels and poor kidney outcomes (21). In line with these findings, our study identified higher

BUN and creatinine levels and lower eGFR levels in the poor prognosis group. The prognostic performances of BUN and creatinine were comparable, with eGFR emerging as the most specific parameter for predicting poor prognosis. Our analysis revealed an elevated uPCR levels in the poor prognosis group at IgAN diagnosis. This aligns with previous research emphasizing proteinuria as a crucial prognostic marker in IgA nephropathy (4,5,22).

Conclusion

Our study sheds light on the predictive roles of initial inflammatory markers in IgAN progression. We identified initial eGFR, uPCR, and MPV as differentiating factors between two prognosis groups. Our investigation is the first to evaluate the prognostic predictivity of MPV in IgAN and demonstrated that lower MPV level is associated with poor kidney outcomes. These findings provide a preliminary basis for further studies, suggesting the potential of MPV level as a promising prognostic marker in IgAN.

Ethics Committee Approval: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and received approval from the Erciyes University Ethical Committee (decision no: 2020/52, date: 29/01/2020).

Conflict of Interest: None declared.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution or organization for this study.

Author Contributions: Concept – BT, IK; Design – BT, IK; Supervision – BT, IK; Resources – HS; Materials – HS; Data Collection and/or Processing – HS; Analysis and/or Interpretation – HS; Literature Search – BT, IK, HS; Writing Manuscript – HS, BT, IK; Critical Review – BT, IK

REFERENCES

- Peker BO, Müderris T, Yurtsever SG, Kaya S. Servikal fırça örneklerinde insan papilloma virüs prevalansı ve genotip dağılımı; üç yıllık analiz. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(3):168-174.
- Nikolic N, Basica B, Strbac M, Terzic L, Patić A, Kovacevic G, et al. Prevalence of Carcinogenic Genotypes of HPV-Infected Women in a Ten-Year Period (2014-2023) in Vojvodina, Serbia. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(6):922.
- Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S, Boztas G, Turan SH, et al. Trends of gynecological cancers in Turkey: Toward europe or asia? *International Journal of Gynecological Cancer.* 2017;27:1-9.
- Koç Ö, Baltacı N, Yüksekol ÖD. Kadınların serviks kanseri taraması inançlarının Hpv aşısına yönelik inançları ile ilişkisi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2023;17(1):31-41.
- Ozan H, Demir BÇ, Atik Y, Gümüş E, Özerkan K. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların human papilloma virüs ve HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2011;37(3):145-148.
- Yöntem M, Gümüş A, Abalı R, Öznur M, Erci F, Erdoğan BS. Human papilloma virüs (HPV) varlığının cinsel aktif kadınlarda moleküler metodlarla değerlendirilmesi. *Academic Platform-Journal of Engineering and Science.* 2019;7(2): 217-221.
- Siegler E, Reichman Y, Kugelman N, Mackuli L, Lavie O, Ostrovsky L, et al. Low-risk human papillomavirus types in cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and in invasive cervical cancer patients. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2019;23(4): 248-252.
- Böyük M, Bilgin NÇ. HPV enfeksiyonuna güncel bir bakış: nedenleri, etkileri ve korunma. *Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi.* 2023;3(1): 40-47.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2021;71(3): 209-249.
- Akalin A. Human Papillomavirus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar. *Androl Bul.* 2022;24:133-139.
- Böyük M, Çıtak Bilgin N. HPV enfeksiyonuna güncel bir bakış: Nedenleri, etkileri ve korunma. *SABİTED.* 2023;3(1):40-47.
- WHO. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice.* Geneva: 2014.
- Bayram A, Karaca Derici Y, Ozkalay Yılmaz N, Yılmaz Hanci S, Agus N, Sirin MC, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus in women from Turkey. *Clin Obstet Gynecol Reprod Med.* 2015;1(3):84-86.
- Mosmann JP, Zayas S, Kiguen AX, Venezuela RF, Rosato O, Cuffini CG. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis in oral and genital mucosa of women with normal and abnormal cervical cytology. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):422.
- Jaworek H, Koudelakova V, Drabek J, Vrbkova J, Zborilova B, Oborna I, et al. A head-to-head analytical comparison of cobas 4800 HPV, papilloCheck HPV screening, and LMNX genotyping kit HPV GP for detection of human papillomavirus DNA in cervical and cervicovaginal swabs. *J Mol Diagn.* 2018;20(6):49-58.
- Smolarz B, Samulak D, Szyłło K, Romanowicz MMH, Kojs Z, Michalska MM. Cobas 4800 HPV detection in cervical samples of polish women. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019; 23(2): 92-95.
- Wang S, He X, Meng F, Pan Q, Zhang L, Zeng J. Application of the cobas 4800 system for the detection of high-risk human papillomavirus in 5650 asymptomatic women. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1635324.
- Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Turan G, Altındış M, Karakeçe E. Servikal örneklerde HPV-DNA pozitiflik oranı ve sitopatolojik sonuçların değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2020;77(1):33-40.
- Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;208(3):169-175.
- Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al. HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Türk Patoloji Derg.* 2013;29: 210-216.
- Aydoğan S, Yazgan A, Taş EE, Gözalan A, Yavuz AF, Açıkgöz ZC. The presence and distribution of high risk HPV types in simultaneous cervical cytology samples. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2018;75(1):13-20.
- Gultekin M, Zayıfoğlu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *International journal of cancer.* 2018;142(9):1952-1958.



Kronik Hepatit B Hastalarında Lamivudin ve Telbivudin Tedavilerinin Karşılaştırılması Comparison of Lamivudine and Telbivudine Treatments in Chronic Hepatitis B Patients

İD Sibel Gürbüz¹, İD Oğuzhan Bol², İD İlhami Çelik³

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Tedavide kullanılan antiviraller ile siroz ve hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonların gelişmesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmada lamivudin veya telbivudin kullanan hastalarda antiviral tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal etkinliğini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma tezdin üretilmiştir. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.04.2014 tarih ve 28 nolu karar, Sayı: 52332816/7375) Çalışmaya 48 hafta süresince lamivudin kullanan 57, telbivudin kullanan 60 naif kronik hepatit B hastası dahil edildi. Hastaların tedavi sonrasında alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit (HBV DNA) düzeyleri ve serokonversiyon durumları değerlendirildi. Oral antiviral tedavilerin 12, 24 ve 48 haftalık kullanımı sonrasında elde edilen veriler analiz edildi.

Bulgular: Lamivudin veya telbivudin kullanan hastaların tamamında, bazal değerlere kıyasla, tedavilerin 12., 24. ve 48. haftalarında ALT değerlerinde azalma, HBV DNA'da negatifleşme tespit edildi. Tedavilerin 48. haftasında HBV DNA negatifleşme yüzdesi, telbivudin tedavisi alan grupta daha yüksekti ($p<0,05$). İki ilaç arasında ALT normalleşmesi açısından fark yoktu.

Sonuç: Lamivudin veya telbivudin tedavileri ile HBV DNA negatifleşmesi ve ALT normalizasyonu sağlanabilmektedir. Ancak kronik hepatit B tedavisinde direnç önemli bir sorundur ve uzun dönemde direnç gelişebilmektedir. Direnç gelişiminin erken saptanması için tedavi alan hastalar yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, lamivudin, telbivudin

ABSTRACT

Aim: Chronic hepatitis B infection is a global public health issue. The aim of antiviral treatments is to prevent the development of complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study, we evaluated the efficacy of antiviral therapies in terms of virological, serological, and biochemical outcomes in patients treated with lamivudine or telbivudine.

Materials and Methods: The study included 57 naive chronic hepatitis B patients treated with lamivudine for 48 weeks and 60 patients treated with telbivudine. The patients alanine aminotransferase (ALT) levels, Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA) levels, and seroconversion status were evaluated after treatment. Data obtained from the oral antiviral treatments at 12, 24, and 48 weeks were compared.

Results: In all patients using lamivudine or telbivudine, a decrease in ALT values and negativity in HBV DNA were detected in the 12th, 24th and 48th weeks of treatment compared to baseline values. At week 48, the rate of HBV DNA negativity was higher in the telbivudine group ($p<0.05$). There was no difference between the two drugs in terms of normalizing ALT levels.

Conclusion: Both lamivudine and telbivudine treatments can achieve HBV DNA negativity and ALT normalization. However, resistance is a significant issue in chronic hepatitis B treatment and can develop in the long term. Patients undergoing treatment should be closely monitored for the early detection of drug resistance development.

Keywords: Chronic Hepatitis B, lamivudine, telbivudine

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Sibel Gürbüz. T.C. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye, **Email:** dr.sibelgurbuz@hotmail.com

Cite this article as: Gürbüz S, Bol O, Çelik İ. Comparison of Lamivudine and Telbivudine Treatments in Chronic Hepatitis B Patients. JAMER 2024;9(3):93-97.

Geliş Tarihi: 11.11.2024
Kabul Tarihi: 10.12.2024
Online Yayın: 31.12.2024

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu küresel olarak birçok kişiyi etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada, 2022 yılında 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığı ve Hepatit B'nin, çoğunluğu siroz ve HCC olmak üzere yaklaşık 1,1 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin %4,6 olduğu ve yaklaşık 3,3 milyon kişinin kronik enfekte olduğu bildirilmiştir (2).

HBV hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olabilir. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle, yüksek saptanan karaciğer fonksiyon testleri sonrası yapılan tetkiklerde tesadüfen ya da HBV açısından yüksek riskli kişilerde tarama sonrası saptanır. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir veya halsizlik gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur (3). Kronik enfeksiyon, HBsAg'nin altı aydan uzun süre kanda saptanması ile tanımlanır (4). HBV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların tanısı için klinik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (5).

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde siroz ve HCC gelişebilir (6,7). Bu risk serum Hepatit B virus deoksiribonükleik asit (HBV DNA) düzeyi, enfeksiyon süresi, fibroz ve inflamasyon derecesi ile ilişkilidir (8). Kronik HBV enfeksiyonunda en iyi tedavi hedefi HBsAg serokonversiyonunu sağlamak olsa da bu nadiren elde edilmektedir. Viral replikasyonun uzun vadeli ve etkili bir şekilde baskılanması, genel olarak Alanin aminotransferaz (ALT) normalleşmesi, inflamasyon ve fibrozisin histolojik iyileşmesi ve komplikasyonların azalması ile ilişkilidir (4,9,10). Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde nükleozid ve nükleotid analogları kullanılmakta olup, tedavinin amacı kalıcı viral supresyon sağlanarak siroz ve HCC gibi komplikasyonların oluşmasını engellemektir.

Bu çalışmada, Kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla kliniğimizde takip ve tedavi edilen, daha önce antiviral tedavi kullanmamış (naif) lamivudin veya telbivudin kullanan hastalarda antiviral tedavilerin biyokimyasal, serolojik ve virolojik etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya üçüncü basamak bir hastanenin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla takip ve tedavi edilen; daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış, 18 yaş ve üzeri, tanı anında HBV DNA değerleri ≥ 104 kopya/mL olan, karaciğer histolojisi Ishak evre ≥ 2 ile histolojik aktivite indeksi (HAI) ≥ 6 olan, en az altı ay boyunca lamivudin veya telbivudin kullanan hastalar dahil edildi.

Bu kriterleri karşılayan, 48 hafta süresince lamivudin (100 mg/gün) kullanan 57 ve telbivudin (600 mg/gün) kullanan 60 naif hasta çalışmaya alındı. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı dekompanse karaciğer hastalığı olan, ayrıca Hepatit B haricinde kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek hastalıkları (Hepatit C Virüs, Hepatit D Virüs, otoimmün hepatit, alkol kullanımı, metabolik karaciğer hastalığı) bulunan ve ilaç uyumu kötü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon kurulundan 07.04.2014 tarih ve 28 nolu kararı ile onay alınmıştır. Hastaların başlangıç ve izlemde 12. hafta, 24. hafta ve 48. hafta HBsAg, HBV DNA, HBeAg (Hepatit B 'e' antijen), AntiHBe (Anti Hepatit B 'e' antijen), AntiHBs (Anti Hepatit B 's' antijen) ve ALT değerleri kaydedildi. Başlangıç değerleri, antiviral tedavi sonrasında elde edilen veriler ile karşılaştırılarak ALT değeri normalleşen hastaların yüzdesi ile HBV DNA değeri negatifleşen hastaların yüzdesi belirlendi. Hastaların tanı anındaki verileri ile antiviral kullanımı sonrasındaki değerlendirmelerinde; biyokimyasal iyileşme kriteri olarak ALT değerinin <40 U/L olması, virolojik iyileşme kriteri olarak HBV DNA değerinin <20 IU/mL olması kabul edildi (4).

İstatistiksel Analiz

SPSS 20 for Windows paket programı ile yapıldı. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık derecesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve başlangıç verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Tedavi öncesi tüm hastalar HBsAg 'pozitif', antiHBs 'negatif', HBeAg 'negatif', antiHBe 'pozitif'di. İki tedavi grubunda yaş, cinsiyet, başlangıç ALT ve HBV DNA değerleri, HAI ve fibrozis değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Table 1. Lamivudin ve telbivudin gruplarının demografik özellikleri ve başlangıç değerleri

	Lamivudin	Telbivudin	p
n	57	60	
Yaş (ortalama \pm ss)	45,07 \pm 9,6	41,6 \pm 10,8	>0,05
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	30/27	29/31	>0,05
ALT (U/L) (ortalama \pm ss)	46,6 \pm 36,9	40,1 \pm 30,5	>0,05
HBV DNA (log ₁₀ kopya/mL) (ortalama \pm ss)	5,5 \pm 0,9	5,3 \pm 0,8	>0,05
HAI (ortalama \pm ss)	6,4 \pm 1,7	5,7 \pm 1,4	>0,05
Fibrozis (ortalama \pm ss)	2,6 \pm 0,9	2,5 \pm 0,9	>0,05

ALT: alanin aminotransferaz, **HBV DNA:** hepatit B virüs deoksiribonükleik asit,

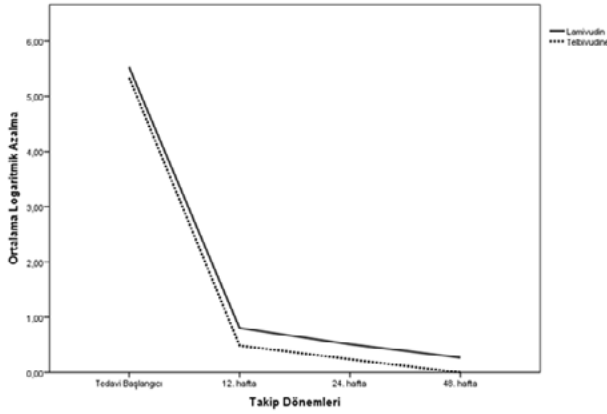
HAI: histolojik aktivite indeksi

Her iki tedavi grubunda bulunan hastaların takipleri süresince HBV DNA düzeyleri Tablo 2’de sunulmuştur. Hastaların HBV DNA seyirleri karşılaştırıldığında; 12. ve 24. haftada HBV DNA değerleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, 48. haftada HBV DNA baskılanması açısından telbivudin grubu ile lamivudin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$). Lamivudin ve telbivudin tedavisi alan gruplarda 48 hafta süresince HBV DNA düzeylerindeki azalma Şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tedavi gruplarında HBV DNA değerleri (log10 kopya/mL) (ortalama±ss)

	Lamivudin	Telbivudin	p
Başlangıç	5,52±0,9	5,34±0,8	0,25
12.hafta	0,83±1,3	0,48±1,0	0,18
24.hafta	0,50±1,1	0,23±0,8	0,08
48.hafta	0,26±0,9	0,00±0,0	0,01

HBV DNA: hepatit B virüs deoksiribonükleik asit,



Şekil 1. Tedavi gruplarının takip dönemlerinde HBV DNA düzeylerindeki değişim.

Her iki tedavi grubunda 12., 24. ve 48. haftalarda HBV DNA negatifleşme yüzdeleri Tablo 3’te gösterilmiştir. İzlem süresince HBV DNA negatifleşme yüzdeleri karşılaştırıldığında 24. haftada fark saptanmazken, 48. haftada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HBV DNA negatifleşme yüzdesi 48. haftada, telbivudin alan grupta lamivudin alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi gruplarında takip zamanlarına göre HBV DNA negatifleşme yüzdeleri.

	Lamivudin (%)	Telbivudin (%)	p
12.hafta	71,9	81,7	>0,05
24.hafta	80,7	91,7	>0,05
48.hafta	90,7	100	<0,05

HBV DNA: hepatit B virüs deoksiribonükleik asit

Lamivudin ve telbivudin tedavi gruplarında başlangıç, 12., 24. ve 48. hafta ortalama ALT değerleri Tablo 4’te ve ALT normalleşme yüzdeleri Tablo 5’te sunulmuştur. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı bir biyokimyasal iyileşme olduğu saptandı. Tedavi grupları arasında biyokimyasal iyileşme açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. Lamivudin ve telbivudin gruplarında ALT değerleri (U/L) (ortalama±ss).

	Lamivudin	Telbivudin	p
Başlangıç	46,6 ±36,9	40,1±30,5	>0,05
12.hafta	26,8±16,7	26,3±13,7	>0,05
24.hafta	32,1±34,4	23,9±12,3	>0,05
48.hafta	24,3±10,2	25,1±13,6	>0,05

ALT: alanin aminotransferaz

Tablo 5. Tedavi gruplarında takip zamanlarına göre ALT normalleşme yüzdeleri.

	Lamivudin (%)	Telbivudin (%)	p
12.hafta	89,4	90	>0,05
24.hafta	85,9	90	>0,05
48.hafta	96,2	90	>0,05

ALT: alanin aminotransferaz

Lamivudin veya telbivudin tedavi gruplarında, 48 hafta takipleri boyunca hiçbir hastada HBsAg negatifleşmesi ve antiHBs pozitifleşmesi izlenmedi. Tedavinin 24. haftasında yeterli virolojik yanıt sağlanamadığı için ilaç değişikliğine gidilme sıklıkları lamivudin ve telbivudin gruplarında sırasıyla %5,3 ve %3,3 idi, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Yeterli virolojik yanıt elde edilemediği için 48. haftada ilaç değişikliğine gidilme yüzdesi lamivudin grubunda %9,3 iken, telbivudin grubunda hiçbir hastada ilaç değişikliğine gidilmedi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Lamivudin kullanan hasta grubunda virolojik kırılma (breakthrough) gelişme yüzdeleri, 24. ve 48. haftada sırasıyla %5,2 ve %5,5 bulundu. Telbivudin kullanan grupta ise 24. ve 48. haftada virolojik breakthrough gelişme yüzdesi %5 ve %1,7 saptandı. Lamivudin alan grupta 48. haftada virolojik breakthrough gelişme yüzdesi daha yüksek olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Lamivudin veya telbivudin tedavisi verilen her iki grupta da yan etki nedeniyle herhangi bir hastada ilaç değişikliğine gidilmemiştir.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozu, siroz, hepatik dekompanseasyon ve HCC gelişebilir, sonunda karaciğer yetmezliği ve diğer komplikasyonlardan ölüm meydana gelebilir (11). Tedavinin uzun vadeli hedefi hepatik dekompanseasyonu önlemek, siroza ve/veya HCC’ye ilerlemeyi azaltmak ve sağ kalımı uzatmak olup, kısa vadeli hedef HBV replikasyonunu kalıcı olarak

baskılamaktır. Bu nedenle, antiviral tedavi kronik HBV enfeksiyonunu kontrol etmede ve hastalığın ilerlemesini önlemede önemli bir yere sahiptir (12,13).

Çalışmamızda kronik hepatit B tanısı ile daha önce herhangi bir tedavi almamış olan, lamivudin veya telbivudin kullanan hastaların bir yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi gruplarında 12. ve 24. haftada HBV DNA değerleri ve HBV DNA negatifleşme yüzdeleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, 48. haftada gruplar arasında anlamlı fark vardı. Telbivudin alan grupta 48. haftada tüm hastalarda HBV DNA negatifleşmesi elde edilmiştir. Kronik hepatit B tedavisinde telbivudinin lamivudine kıyasla etkinliği ve güvenliğini değerlendiren, 1370 hastanın dahil edildiği çalışmada telbivudin; serum HBV DNA'sında saptanamayan seviyelere düşüş olan hasta sayısı, HBV DNA değerindeki ortalama düşüş ve ilaca karşı direnç gelişimi açısından lamivudinden üstün bulunmuştur (14). Çalışmanın iki yıllık sonuçlarında da kronik hepatit B'li hastalarda tedavi hedeflerine ulaşmada telbivudinin, lamivudinden üstün olduğu belirtilmiştir (15). Kronik hepatit B tedavisinde lamivudin ile telbivudinin değerlendirildiği ve randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta-analizde bir yıllık tedavinin sonunda, telbivudin virolojik yanıtta lamivudinden daha iyiyken, biyokimyasal yanıt, HBeAg serokonversiyonu ve yan etkilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi iki yıla uzatıldığında, telbivudinin HBeAg serokonversiyonu ve terapötik yanıtta lamivudinden daha üstün olduğu belirtilmiştir. Telbivudinin, kronik hepatit B hastalarında HBV replikasyonunu inhibe etmede ve HBeAg serokonversiyonunu teşvik etmede lamivudinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (16).

HBV ile ilişkili dekompanse sirozu olan 130 naif hastanın dahiledildiği, lamivudin ve entekavir ile karşılaştırıldığında telbivudinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 24 aylık tedaviden sonra, kümülatif virolojik yanıt yüzdeleri telbivudin ve lamivudin gruplarında sırasıyla %83,7 ve %65,3 saptanmıştır. HBV DNA seviyelerindeki azalma, telbivudin grubunda daha yüksek bulunmuş olup ALT normalizasyonu gruplar arasında benzer bulunmuştur (17). Adefovir dipivoksil direnci olan hastaların dahil edildiği ve tedavide lamivudin, telbivudin ve entekavirin maliyet etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada biyokimyasal ve virolojik yanıt açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (18).

Çalışmamızda lamivudin ve telbivudin tedavi gruplarında, ALT değerlerinde başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir biyokimyasal iyileşme olduğu saptandı. Ancak iki grup arasında 12., 24. ve 48. haftada biyokimyasal iyileşme açısından; ALT değerleri ve ALT normalleşme yüzdeleri arasında fark saptanmadı. Telbivudin ve lamivudinin kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde her iki ilacın da ALT'yi tedavi öncesi

düzelere kıyasla önemli ölçüde azalttığı ve telbivudinin, lamivudine kıyasla ALT değerlerini daha fazla düşürdüğü belirtilmiştir (19).

Çalışmamızda 48. haftada virolojik kırılma yüzdeleri; lamivudin kullanan grupta %5,5 ve telbivudin kullanan grupta ise %1,7 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Lamivudin, HBV enfeksiyonunun tedavisinde iyi bir güvenlik profiline sahip olsa da direnç, eşlik eden hepatit alevlenmesi ve karaciğer dekompanseasyonu önemli bir sorundur (20). Telbivudinin direnç oranları daha düşük olup, lamivudinden daha yüksek virolojik yanıt, terapötik yanıt ve HBeAg kaybı oranlarına sahiptir (14,16,21). Kronik hepatit B'ye bağlı dekompanse sirozu olan naif hastalarda telbivudin ve lamivudin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, telbivudin alan grupta viral baskılanma ve ALT normalizasyonu daha yüksek bulunmuştur. Telbivudin alan grupta viral breakthrough daha az görülmesine rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır (22). Çalışmamızda hasta takipleri sırasında virolojik breakthrough ve sonrasında ALT değerlerinde yükselme saptanması direnç gelişimi olasılığını akla getirmiş olsa da mutasyon analizi yapılamadığı için direnç sıklığı belirlenmemiştir. Ayrıca virolojik breakthrough sıklıkla tedavinin 12. ayından sonraki dönemde geliştiği için hastaların daha uzun dönem takipleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Lamivudin veya telbivudin tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında, 48 hafta sonunda hem biyokimyasal hem de virolojik yanıt elde edildi. Telbivudin tedavisi alan grupta HBV DNA negatifleşme yüzdeleri daha yüksekti. Ayrıca 48. haftada lamivudin grubunda virolojik breakthrough gelişme yüzdesi daha yüksek saptandı. Kronik hepatit B tedavisinde en önemli sorunlardan biri ilaç direnci olup direncin erkenden saptanabilmesi için tedavi altındaki hastalar yakın takip edilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma tezden üretilmiştir. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.04.2014 tarih ve 28 nolu karar, Sayı: 52332816/7375)

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept: S.G., Literatür Tarama: S.G., O.B., Tasarım: S.G., İ.Ç., Veri toplama: S.G., O.B., Analiz ve yorum: S.G., İ.Ç., Makale yazımı: S.G., Eleştirel incelenmesi: İ.Ç

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis B. Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Erişim tarihi: 9 Haziran 2024

2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102, Ankara-2018. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf. Erişim tarihi: 9 Haziran 2024
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison' s Principles of İnternal Medicine 15th Edition. 2004:1721-1729
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
5. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S13-21. doi: 10.1002/hep.22881
6. Cadranel JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 15;26(4):565-576. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03400.x
7. Mota A, Areias J, Cardoso MF. Chronic liver disease and cirrhosis among patients with hepatitis B virus infection in northern Portugal with reference to the viral genotypes. *J Med Virol.* 2011 Jan;83(1):71-77. doi: 10.1002/jmv.21939
8. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 7;20(33):11595-11617. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11595
9. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int.* 2012 Jun;6(3):531-561. doi: 10.1007/s12072-012-9365-4
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009 Sep;50(3):661-662. doi: 10.1002/hep.23190
11. Lok AS. Hepatitis: Long-term therapy of chronic hepatitis B reverses cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;10(4):199-200. doi: 10.1038/nrgastro.2013.13
12. Liaw YF. Impact of therapy on the outcome of chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2013 Feb;33 Suppl 1:111-5. doi: 10.1111/liv.12057
13. Zheng X, Wang J, Yang D. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in China. *Med Microbiol Immunol.* 2015 Feb;204(1):115-120. doi: 10.1007/s00430-014-0380-z
14. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al; GLOBE Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2576-2588. doi: 10.1056/NEJMoa066422
15. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009 Feb;136(2):486-495. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.026
16. Jiang H, Wang J, Zhao W. Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Jan;32(1):11-18. doi: 10.1007/s10096-012-1723-6
17. Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, Yang LH, et al. Telbivudine versus lamivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med.* 2017 May;17(2):233-241. doi: 10.1007/s10238-016-0420-7
18. Wang G, Liu Y, Qiu P, Zhou SF, Xu L, Wen P, et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine, telbivudine, and entecavir in treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jun 2;9:2839-2846. doi: 10.2147/DDDT.S73150
19. Dai M, Xiao GM, Wang FL, Zhang JS, Li YM, Yang HZ. Changes in serum alanine aminotransferase levels in telbivudine versus lamivudine treatment for chronic hepatitis B: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2015 Apr;43(2):161-172. doi: 10.1177/0300060514556664
20. Kwak MS, Choi JW, Lee JS, Kim KA, Suh JH, Cho YS, et al. Long-term efficacy of entecavir therapy in chronic hepatitis B patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10):e432-438. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01461.x
21. Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, et al. Telbivudine versus lamivudine in chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):447-454. doi: 10.1002/hep.22075
22. Chan HL, Chen YC, Gane EJ, Sarin SK, Suh DJ, Piratvisuth T, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2012 Oct;19(10):732-743. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01600.x



Evaluation of Human Papilloma Virus Prevalence and Genotype Distribution in Bunyan State Hospital

Bünyan Devlet Hastanesinde İnsan Papilloma Virüsü Prevalansının ve Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi

Nuri Çakır¹, Sinem Akça Keklikçioğlu²

¹ Bunyan State Hospital, Department of Microbiology, Kayseri, Türkiye

² Bunyan State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection and is known to cause cervical cancer. The World Health Organization (WHO) recommends HPV-DNA-based molecular tests as primary screening tests. In our study, we aimed to investigate the frequency and genotype distribution of HPV in women over the age of 18 who applied to our hospital's gynecology and obstetrics outpatient clinic and lived in our region.

Materials and Methods: 1026 patients over the age of 18 who applied to the gynecology and obstetrics outpatient clinic of our hospital between 2022 and 2024 were included in the study. The results of patients whose cervical swab samples were taken, HPV DNA screening was performed, and whose laboratory results were known were evaluated retrospectively.

Results: HR-HPV positivity was detected in 32 (2.8%) of 1026 female patients included in our study. In positive patients, HPV16 positivity was detected in 1.4% of the patients, while HPV18 positivity was found in 0.9% and other 12 HR-HPV genotype positivity was found in 0.6%. It was observed that the highest number of applications and positive results were detected in 2024. It was reported that HPV16 positivity was the most common genotype in patients in all years.

Conclusion: : Prevalence studies provide important data in determining strategies to prevent HPV infection and its related cancers. In our country, screening programs need to be delivered to a wider audience and studies need to be carried out in this context.

Keywords: HPV screening, cervical smear test, HPV genotype distribution

ÖZET

Amaç: İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur ve serviks kanserine neden olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HPV-DNA tabanlı moleküler testleri primer tarama testi olarak önermektedir. Çalışmamızda, hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve bölgemizde yaşayan 18 yaş üstü kadınlarda HPV sıklığını ve genotip dağılımını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2022- 2024 yılları arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran 18 yaş üstü 1026 hasta çalışmaya dahil edildi. Servikal fırça numunesi alınmış, HPV-DNA taraması yapılmış ve laboratuvar sonuçları belli olan hastalara ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 1026 kadın hastanın 32'sinde (%2.8) HR-HPV pozitifliği saptandı. Pozitif hastalarda HPV16 pozitifliği hastaların %1.4'ünde tespit edilirken, HPV18 %0.9 ve diğer 12 HR-HPV genotipi pozitifliği ise %0.6 oranında bulundu. En fazla başvuru sayısının ve pozitif sonucun 2024 yılında tespit edildiği görüldü. Tüm yıllarda HPV16 pozitifliğinin hastalarda en fazla gösterilen genotip olduğu bildirildi.

Sonuç: HPV enfeksiyonu ve onunla ilişkili kanserlerin önlenmesinde uygulanacak stratejilerin belirlenmesinde prevalans çalışmaları önemli veriler sunmaktadır. Ülkemizde tarama programlarının daha geniş kitleye ulaştırılması ve bu kapsamda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV tarama, HPV genotip dağılımı, servikal smear testi

Corresponding Author: Nuri Çakır, Kayseri City Hospital, Department of Internal Medicine, Kayseri, Türkiye **Email:** nuricakir@gmail.com

Cite this article as: Çakır N, Keklikçioğlu Akça S. Evaluation of Human Papilloma Virus Prevalence and Genotype Distribution in Bunyan State Hospital. JAMER 2024;9(3):98-101.

Received: 13.11.2024

Accepted: 08.12.2024

Online Published: 31.12.2024

INTRODUCTION

Human papillomavirus (HPV) infection is known to be the most common sexually transmitted disease worldwide, causes cervical cancer, which can result in death (1). The virus, which ranks fourth in incidence and mortality in the world, is becoming increasingly common with 604,000 new cases in 2020 (2). Cervical cancer ranks ninth among cancers and third among gynecological cancers seen among women in Turkey (3).

HPV positivity means the virus causes cervical cancer and/or persistent HPV infection (4,5). Although HPV infections are mostly acquired in young adulthood, some adults are also at risk of contracting new HPV infections (5-7). It has been reported that there are 228 different HPV gene types and 40 of them cause infections in the genital mucosa (8). The types of HPV that infect the genital mucosa and their high oncogenic potential are listed as high-risk [HR-HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)] or low-risk [LR-HPV (HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81)] (9). Another classification was made according to their carcinogenicity (potentially carcinogenic, possibly carcinogenic, low and high risk HPV genotype), and HPV 16 and HPV 18 are at the top of the classification with high risk (2).

HPV screening programs vary depending on the target populations of countries. According to the 2019 Turkey report of the Catalan Oncology Institute and the International Agency for Research on Cancer, HPV-related diseases are stated as 4.2%-67.8% and HPV types 16-18 (9). In the meta-analysis study the prevalence of high-risk HPV was found to be 33.7% in black adults, while it was 11.9% in Asian adults (10). According to the national report in Turkey in 2021, the incidence of cervical cancer caused by HPV is 5.93/100,000; the mortality rate was found to be 2.92/100,000 (11).

The World Health Organization (WHO) recommends HPV-DNA-based molecular tests as primary screening tests. A HPV screening program progressed in 2014 with a revised HPV-DNA and HPV genotype screening algorithm (12). After the first results were published, it was understood that different high-risk types were also detected in our country (13). Therefore, with our study, we aimed to retrospectively investigate the frequency of HPV and the genotype distribution of HPV16, HPV18 and other 12 HR-HPV pools in women over the age of 18 who applied to our hospital's gynecology and obstetrics outpatient clinic and lived in our region, and thus to present molecular epidemiological data of our region.

MATERIALS and METHODS

For this study, an application was made to the Kayseri City Training and Research Hospital ethics committee

and approval was received dated 05.11.2024 and numbered 234.

Our study included 1058 patients over the age of 18 who applied to the gynecology and obstetrics outpatient clinic of our hospital and whose cervical brush samples were collected between January 1, 2022 and October 1, 2024. Our study was planned to retrospectively evaluate the results of people whose cervical brush samples were previously taken, HPV-DNA screening was performed, and whose laboratory results were known. Presence of pregnancy, current infection, previous surgery, cancer medication, immunosuppressive drug usage, previous cervical cancer diagnosis were the criteria for exclusion from the study. 32 patients were excluded from the study according to these criteria. Totally 1026 patients were included. Real time PCR technic was used for the HPV-DNA analysis giving qualitative results.

The samples were accepted as cervical brush samples in PreservCyt® solution, and all samples were delivered to the laboratory and kept in the laboratory at +2/+8°C until the studies were carried out. HPV genotyping was performed using the Cobas 4800 fully automatic analyzer (cobas® x480) and real-time PCR (Cobas® z 480) system in accordance with the manufacturer's instructions. After valid studies with the Cobas® 4800 system, three different results were obtained against 14 different high-risk HPV genotypes. These were: HPV16 alone, HPV18 alone, and 12 other HR-HPV pool (dHR-HPV) genotypes (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68). In addition to the use of positive and negative controls in each study by the fully automated system, the presence of cellular status beta globin in the sample was detected as an internal control and the validity of all these data was checked by automatic analysis. The distribution of detected HPV genotypes was analyzed according to age groups and years. These results were obtained by retrospective scanning from the hospital data system.

RESULTS

HR-HPV positivity was detected in 32 (2.08%) of 1026 female patients aged 19-49 included in our study, as HPV16, HPV18 or one of the other 12 HR-HPV positivity results. While only a single dHR-HPV positivity was detected in all samples examined in our study, positivity was also detected with more than one HPV genotype in patients. When the distribution of patients in different age groups was examined, it was seen that the 30-39 age group was admitted to the hospital more than other age groups. When the distribution of HR-HPV positivity was examined by age groups, it was seen that positivity was most common in the 35-44 age group (Table 1). In positive patients, HPV16 positivity was detected in 1.4% of the patients, while HPV18 positivity was found in 0.9% and

other 12 HR-HPV genotype positivity was found in 0.6%. When hospital admissions and HPV genotype positivity are examined by year, it is seen that the highest number of applications and positivity were detected in 2024. It was reported that HPV16 positivity was the most frequently demonstrated genotype in patients in all years (Table 2).

Table 1. HPV genotype distributions by age groups of patients.

Age	Negative (n / %)	HPV positive (n / %)	HPV16 (n / %)	HPV18 (n / %)	oHR-HPV (n / %)	HPV16/45 (n / %)
<25	41 / 100	-	-	-	-	-
25-29	206 / 100	-	-	-	-	-
30-34	229 / 91.8	5 / 2.1	2 / 0.81	3 / 1.2	-	-
35-39	238 / 94.1	14 / 5.7	6 / 2.4	5 / 2	1 / 0.4	2 / 0.8
40-44	151 / 93.4	10 / 6.2	5 / 2.9	2 / 1.1	1 / 0.5	2 / 1.1
45-49	161 / 98.1	3 / 1.8	2 / 1.2	-	1 / 0.6	-

HPV: Human papillomavirus, oHR-HPV: other high risk HPV

Table 2. HPV genotype distribution of patients by years

Years	Negative (n / %)	HPV positive (n / %)	HPV16 (n / %)	HPV18 (n / %)	oH- R-HPV (n / %)	HPV16/45 (n / %)
2022	202 / 97.1	6 / 2.8	2 / 0.9	2 / 0.9	-	2 / 0.9
2023	390 / 96.9	12 / 3	4 / 10.2	2 / 0.5	6 / 1.5	-
2024	434 / 96.7	14 / 3.2	5 / 1.0	3 / 0.6	4 / 0.8	2 / 0.4
Total	1026 / 98.2	32 / 2.8	11 / 1	7 / 0.6	10 / 0.9	4 / 0.3

HPV: Human papillomavirus, oHR-HPV: other high risk HPV

DISCUSSION

Cervical cancers may be associated with HPV infections, especially HR-HPV and various HPV genotypes. In addition to HPV infections, other factors affecting the development of cervical cancer include age, hormonal contraceptive use, smoking and alcohol consumption (13).

There are similar studies on this subject in the literature. In the study of Mosmann et al. in 2021, they showed that there was an 18% HPV positivity rate as a result of screening (14). Jaworek et al. reported that they detected HPV-DNA in 21% of the samples in their 1198 cervical swab comparison study (15). In our study, it was observed that at least one HR-HPV genotype was detected in 32 of our patients (2.8%). HPV prevalence varies with age. The highest prevalence rate is seen between the ages of 20-24. The prevalence decreases in middle age groups, but an increase is observed in women aged 35-44 or 45-54 (we saw that positivity was most common in the 35-44 age group (Table 1). In the study of Smolarz et al. on 280

cervical samples in Poland, they reported that they detected HPV16 in 20%, HPV18 in 14%, and 12 other HR-HPVs in 33% (16). The study of Wang et al. in China with 5650 patients, the genotype distribution was 2.25% for HPV16, 0.5% for HPV18, and 9.15% for the other 12 HR-HPVs (17). In patients with abnormal cytology, the highest HPV type was HPV type 16 with 45.0%, followed by HPV type 18 with 20.0% (17). In our study, it is compatible with the most frequently encountered genotypes, with HPV16 at 46% and HPV18 genotype at 31%.

Although the distribution of HPV genotypes varies significantly around the world due to the patient's immuno-genetic factors, geographical characteristics, the use of different diagnostic methods and the fact that studies are generally conducted on a limited number of patient groups, it is stated that the most common type is HPV16, followed by different types. In our study, the most common genotype was found to be HPV16.

There are studies on HPV prevalence and genotype distributions in different geographical regions and time periods in our country (1,18-21). Peker et al. reported their results of İzmir Katip Çelebi University hospital data as 18.6% HPV-DNA positive (1). Aydemir et al. reported their HPV-DNA positivity as 21.1%, Dursun et al. reported as 25% and Aydoğan et al. reported as 22.7% (18,20,21). The most comprehensive study in Turkey is the study conducted by Gültekin et al. (22). In this study containing data from more than one million patients included in the HPV-DNA screening program, it was stated that the prevalence for all HR-HPV types was 4.39% (22). HPV prevalence varies with age. The highest prevalence rate is seen between the ages of 20-24. Although the prevalence decreases in middle age groups, an increase is also observed in women aged 35-44 or 45-54 (1,19). The increase in older age groups in some regions may be associated with activated latent HPV infections. In our study, HPV prevalence was highest in the 35-44 group and was found to be compatible with the data in previous studies (19). Erickson et al. examined the relationship between age and HPV prevalence and it was reported that the detection of additional infection after the age of 30 was low, and HPV16 and 18 genotypes were most common in this age group. While the highest positivity rate for HPV16 is 27.3% in the 60-65 age group but no data was found in this age group in our study.

Conclusion

The HR-HPV DNA positivity rate in the patient group analyzed in our study was 2.8%. HPV positivity rates are increasing in young and older age groups. Prevalence studies provide important data in determining strategies to prevent HPV infection and its related cancers. We understand that HPV type 16 is a very important factor in terms of the frequency of precancerous lesions, that with national cancer screenings, many people are diagnosed

at an early stage or while they still have a precancerous lesion, and how vital this is. Cervical cancer screening is recommended for women between the ages of 30 and 65 in every five years. In this context, it is necessary to make screening programs available to a wider audience and to carry out studies in this context in order to screen 20% of the target population every year.

Ethics Committee Approval: Approval was received from Kayseri City Hospital ethics committee dated 05.11.2024 and numbered 234.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest in this study.

Financial Disclosure: The authors state that no financing is involved.

Author Contributions: Concept- N.Ç, S.A.K; Design - N.Ç, S.A.K; Data Collection and/or Processing- N.Ç, S.A.K; Analysis and/or Comment- N.Ç, S.A.K; Literature Review- N.Ç, S.A.K; Writing- N.Ç.

REFERENCES

- Peker BO, Müderris T, Yurtsever SG, Kaya S. Servikal fırça örneklerinde insan papilloma virüs prevalansı ve genotip dağılımı; üç yıllık analiz. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(3):168-174.
- Nikolic N, Basica B, Strbac M, Terzic L, Patić A, Kovacevic G, et al. Prevalence of carcinogenic genotypes of HPV-Infected women in a ten-year period (2014-2023) in vojvodina, Serbia. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(6):922.
- Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S, Boztas G, Turan SH, et al. Trends of gynecological cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2017;27:1-9.
- Koç Ö, Baltacı N, Yüksekol ÖD. Kadınların serviks kanseri taraması inançlarının Hpv aşısına yönelik inançları ile ilişkisi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2023;17(1):31-41.
- Ozan H, Demir BÇ, Atik Y, Gümüş E, Özerkan K. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların human papilloma virüs ve HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2011;37(3):145-148.
- Yöntem M, Gümüş A, Abalı R, Öznur M, Erci F, Erdoğan BS. Human papilloma virüs (HPV) varlığının cinsel aktif kadınlarda moleküler metodlarla değerlendirilmesi. *Academic Platform-Journal of Engineering and Science.* 2019;7(2): 217-221.
- Siegler E, Reichman Y, Kugelman N, Mackuli L, Lavie O, Ostrovsky L, et al. Low-risk human papillomavirus types in cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and in invasive cervical cancer patients. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2019;23(4): 248-252.
- Böyük M, Bilgin NÇ. HPV enfeksiyonuna güncel bir bakış: nedenleri, etkileri ve korunma. *Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi.* 2023;3(1): 40-47.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2021;71(3): 209-249.
- Akalin A. Human Papillomavirus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar. *Androl Bul.* 2022;24:133-139.
- Böyük M, Çıtak Bilgin N. HPV Enfeksiyonuna Güncel Bir Bakış: Nedenleri, Etkileri ve Korunma. *SABİTED.* 2023;3(1):40-47.
- WHO. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice.* Geneva: 2014.
- Bayram A, Karaca Derici Y, Ozkalay Yılmaz N, Yılmaz Hanci S, Agus N, Sirin MC, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus in women from Turkey. *Clin Obstet Gynecol Reprod Med.* 2015;1(3):84-86.
- Mosmann JP, Zayas S, Kiguen AX, Venezuela RF, Rosato O, Cuffini CG. Human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in oral and genital mucosa of women with normal and abnormal cervical cytology. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):422.
- Jaworek H, Koudelakova V, Drabek J, Vrbkova J, Zborilova B, Oborna I, et al. A head-to-head analytical comparison of cobas 4800 HPV, PapilloCheck HPV screening, and LMNX genotyping kit HPV GP for detection of human papillomavirus DNA in cervical and cervicovaginal swabs. *J Mol Diagn.* 2018;20(6):49-58.
- Smolarz B, Samulak D, Szyłko K, Romanowicz MMH, Kojs Z, Michalska MM. Cobas 4800 HPV detection in cervical samples of polish women. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019; 23(2): 92-95.
- Wang S, He X, Meng F, Pan Q, Zhang L, Zeng J. Application of the Cobas 4800 System for the detection of high-risk human papillomavirus in 5650 asymptomatic women. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1635324.
- Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Turan G, Altındış M, Karakeçe E. Servikal örneklerde HPV-DNA pozitiflik oranı ve sitopatolojik sonuçların değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2020;77(1):33-40.
- Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;208(3):169-175.
- Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al. HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Türk Patoloji Derg.* 2013;29: 210-216.
- Aydoğan S, Yazgan A, Taş EE, Gözalan A, Yavuz AF, Açıkgöz ZC. The presence and distribution of high risk HPV types in simultaneous cervical cytology samples. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2018;75(1):13-20.
- Gultekin M, Zayıfoğlu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *International Journal of Cancer.* 2018;142(9):1952-1958.



Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanılı Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Hematologic Parameters in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Single Center Experience

Emine Uslu¹, Abdulsamet Erden², Oğuzhan Bol³, Hatice Karagöz⁴

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Romatoloji, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Romatoloji, Ankara, Türkiye

³ T.C. Sağlık Bakanlığı Kayseri Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

⁴ Kayseri Özel Memorial Hastanesi, İç Hastalıkları, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Anaç: Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS), üst solunum yollarında tam veya kısmi tıkanma ile hava akışının bozulması ile solunumda duraksama veya hava akışında azalmayla karakterize bir hastalıktır. OUAS'ta sistemik inflamatuvar belirteçlerin arttığı ve buna bağlı hematolojik parametrelerde değişiklik olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda amacımız Uyku Merkezine başvuran ve OUAS düşünülerek polisomnografi yapılan hastaların hematolojik parametrelerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Uyku Merkezine başvuran ve OUAS düşünülerek polisomnografi yapılan, 18 yaş ve üzeri 351 hastanın dosyası tarandı. Hastalar Apne-Hipopne indeksine göre basit horlama veya OUAS olarak gruplandı. Hastaların hematolojik parametreleri dosyalarından kaydedildi. OUAS varlığı ile bu parametrelerdeki değişiklikler değerlendirildi.

Bulgular: 271 hasta OUAS tanısı alırken, 78 hasta basit horlama kabul edildi. OUAS tanısı alan hastaların yaş ortalaması 50,46±11,08 idi. Beyaz küre sayısı, ortalama trombosit hacmi ve eritrosit dağılım genişliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, hemoglobin düzeyi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı açısından fark yoktu.

Sonuç: OUAS hematolojik bulgularda değişikliklere neden olabilecek kronik bir hastalıktır. Hematolojik bulgularda oluşabilecek değişikliklerin daha büyük hasta grubunda, prospektif olarak yapılması, polisomnografi gibi zor ulaşılan bir tetkiki kimlere daha öncelikli yapalım sorusunun yanıtını daha ucuz ve kolay ulaşılabilir bir testle belirlememize olanak verebilir.

Anahtar Kelimeler: : Uyku apne, nötrofil, ortalama trombosit hacmi

ABSTRACT

Aim: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disease characterized by complete or partial obstruction of the upper airways and impaired airflow, resulting in pauses in breathing or decreased airflow. The aim of our study was to evaluate the hematologic parameters of patients who applied to the Sleep Center and underwent polysomnography for OSAS.

Materials and Methods: In this study, we reviewed the files of 351 patients aged 18 years and older who applied to the Sleep Center and underwent polysomnography for OSAS. Patients were grouped as simple snoring or OSAS according to Apnea-Hypopnea index. Hematologic parameters of the patients were recorded from their files. Changes in these parameters with the presence of OSAS were evaluated.

Results: 271 patients were diagnosed with OSAS, while 78 patients were considered to have simple snoring. The mean age of the patients diagnosed with OSAS was 50.46±11.08 years. There were statistically significant differences between the groups in white blood cell count, mean platelet volume and erythrocyte distribution width, but not in hemoglobin level, neutrophil count, lymphocyte count and neutrophil to lymphocyte ratio.

Conclusion: OSAS is a chronic disease that may cause changes in hematologic findings. Prospective study of changes in hematologic findings in a larger group of patients may allow us to determine the answer to the question of who should prioritize a difficult to access test such as polysomnography with a cheaper and easily accessible test.

Keywords: Sleep apnea, mean platelet volume, neutrophils

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Emine Uslu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, **Email:** drusluemine@gmail.com
Cite this article as: Uslu E, Erden SA, Bol O, Karagöz E. Sleep Apnea Syndrome and Hematologic Parameters. JAMER 2024;9(3):102-106.

Geliş Tarihi: 11.11.2024
Kabul Tarihi: 17.12.2024
Online Yayın: 31.12.2024

GİRİŞ

Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS), üst solunum yollarında tam veya kısmi tıkanma ile hava akışının bozulması ile solunumda duraksama veya hava akışında azalmayla karakterize bir hastalıktır (1). OUAS'lı bireylerde horlama, gündüz uyku hali ve sabahları baş ağrıları görülebilir. OUAS'lı bireylerin dünyada görülme sıklığı; artan obezite, tanı koymadaki artış ile %25'lere kadar çıkmaktadır (2). Ülkemizde ise OUAS prevalansı % 0,9-1,9 olduğu bildirilmiştir (3).

OUAS ile obezite arasında bir ilişki vardır. Bu durum bazı çalışmalarda beden kitle indeksindeki artışın apne hipopne indeksindeki (AHİ) artışa sebep olduğu gösterilmiştir (4). Beden kitle indeksi arttıkça OUAS riskinin de artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,6).

Obstruktif uyku apne sendromunun tanısı için altın standart tanı yöntemi polisomnografidir (7). OUAS şiddeti, uyku süresindeki apne-hipopne ataklarının sayısı/saat olarak hesaplanarak apne-hipopne indeksi olarak ifade edilir. Ancak polisomnografi testi yapılması hem uzun zaman alan hem de özel ekipmanlar gerektiren bir testtir.

OUAS'ta gerçekleşen aralıklı hipoksinin sistemik oksidatif strese, proinflamatuvar faktörlerin aktivasyonuna ve bir takım metabolik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (8). OUAS'ın mekanizması tam anlaşılammakla birlikte ortaya çıkan sistemik ve lokal inflamasyon hastalarda kardiyovasküler morbiditede artışa neden olmaktadır (9, 10). Olası diğer bir durum açıklaması ise trombus riskini artıran bir takım hemostatik değişikliklerin OUAS'ta izlendiğidir (11).

Trombosit agregasyonu, genel popülasyonda artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olan vasküler disfonksiyonun iyi bilinen bir belirticidir (12). Trombositler, vasküler duvar hücrelerinden salınan maddeler tarafından aktive edildikten sonra vasküler inflamasyonu aracılık eden kemokinler, sitokinler gibi proinflamatuvar maddeler salgırlarlar (13). Literatüre baktığımızda artmış ortalama trombosit hacmi (OTH) ile trombosit aktivasyonu arasında bir ilişki olduğu görülmektedir (14). Önceki çalışmalarda da OUAS ile trombosit aktivasyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. OTH ve trombosit agregasyonu ile de OUAS arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (15-17).

OUAS ta proinflamatuvar belirteçlerin (TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gib) arttığı gösterilmiştir (18). Ancak bu testlerin çalışılması oldukça zahmetli ve masraflıdır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) da inflamasyonu gösteren ancak kolay ulaşılabilir ve ucuz bir parametredir. OUAS'ta bazı çalışmalarda NLO'nun şiddetli OUAS ta attığını

gösterilmiştir (19). Ancak bu konu tartışmalı olup bazı çalışmalarda NLO ile OUAS varlığı ve şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (20).

Çalışmamızda amacımız Uyku Merkezine başvuran ve OUAS düşünülerek polisomnografi yapılan hastaların hematolojik parametrelerini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Merkezine başvuran ve OUAS düşünülerek polisomnografi yapılan, 18 yaş ve üzeri, 351 hastanın dosyası tarandı. OUAS dışında başka bir uyku hastalığı olanlar, uyku etkinliği tam olmayanlar, gebeler, malignitesi olanlar ve polisomnografi öncesi tam kan sayımı olmayan 2 hasta taramaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik verileri, beden kitle indeksi ($BKI = \text{ağırlık/boy}^2$) (kg/m^2) hesaplamak için boy ve kilo ölçümleri, nötrofil ve lenfosit sayısı düzeylerini içeren laboratuvar tetkikleri dosyalarından kaydedildi. AHİ sonucu 5' den küçük olan hastalar basit horlama olarak kabul edildi. AHİ 15'in üzerinde olan veya 5-15 arasında olup OUAS semptomları ve/veya kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörü taşıyan hastalar OUAS olarak tanımlandı. AHİ 5-15 arası olanlar hafif, 15-30 arası olanlar orta ve 30 un üzerinde olanlar şiddetli OUAS olarak sınıflandı.

Hastaların tam kan sayımlarından nötrofil, lenfosit değerleri, ortalama trombosit hacimleri ve eritrosit dağılım hacimleri gibi parametreler tek tek not edildi. Bu değerler OUAS varlığı ve basit horlama gruplarında farklı veya benzer oldukları değerlendirildi. Aynı şekilde hematolojik parametrelerle OUAS şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20 paket programı ile yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Verilerin normal dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca ve IQR (interquartile range) olarak belirtildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi uygulandı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizinde bağımsız grup t testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. İkidenden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis, ANOVA testleri uygulandı ve post-hoc analizler yapıldı.

Çalışmamıza Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulundan 07.04.2013

tarih 17 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

OUAS ön tanısıyla polisomnografi yapılan 349 hasta analize dahil edildi. Hastaların 198'i kadın idi. 271 hasta OUAS tanısı alırken, 78 hasta basit horlama kabul edildi. Basit horlama ve OUAS gruplarındaki hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. OUAS tanısı alan hastaların yaş ortalaması 50,46±11,08 iken, basit horlamada bu 40,46±10,61 idi ve gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). OUAS grubunun ortalama kilosu 89 (80-100) kg iken, ortalama BKİ 32 (29-37) kg/m² idi. Basit horlama grubunda ortalama kilo 77 (68-85) kg iken, BKİ 28 (25-33) kg/m² idi ve gruplar arasında kilo ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Beyaz küre sayısı, ortalama trombosit hacmi ve eritrosit dağılım genişliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, hemoglobin düzeyi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı açısından fark yoktu (Tablo 1). Minimum O₂ ve ortalama O₂ açısından gruplar arasında beklendiği gibi anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Table 1. Basit horlama ve obstruktif uyku apne sendromu hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Basit Horlama (n=78) (%22)	OUAS (n=271) (%78)	p
Kadın (%)	46	60	0,04
Yaş	40,46±10,61	50,46±11,08	<0,001
Kilo (kg)	77 (68-85)	89 (80-100)	<0,001
Beden Kitle İndeksi	28 (25-33)	32 (29-37)	<0,001
Nabız	65,04±10,06	68,78±8,69	0,003
Hemoglobin (g/dL)	14,25 (13,4-15,30)	14,90 (13,50-15,80)	0,06
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	8,75 (7,85-10,10)	8,40 (7,58-9,40)	0,03
Eritrosit Dağılım Genişliği (fL)	13,40 (12,80-14,60)	13,90 (13,00-15,60)	0,01
Beyaz Küre Sayısı	6700 (5900-8445)	7400 (6500-9200)	0,01
Nötrofil Sayısı	3900 (3200-5010)	4300 (3310-5340)	0,11
Lenfosit Sayısı	2200 (1890-2680)	2400 (2000-2960)	0,06
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,70 (1,42-2,13)	1,74 (1,36-2,22)	0,86
Trombosit Sayısı	255434±64153	264323±60786	0,27
Trombosit Lenfosit Oranı	115,70 (91,03-139,18)	108,33 (88,57-134,35)	0,37
O ₂ desaturasyon indeksi	1 (1-3)	8 (3-20)	0,06
Minimum O ₂	88 (86-91)	81 (71-85)	<0,001
Ortalama O ₂	95 (94-96)	92 (90-94)	<0,001

OUAS:Obstruktif uyku apne sendromu

AHI skorlarına göre hastalar hafif, orta ve şiddetli OUAS olarak sınıflandırıldığında, gruplarda sırasıyla 63 (%23), 53 (%20) ve 155 (%57) hasta vardı. Hafif, orta ve şiddetli OUAS gruplarındaki hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. OUAS sınıflamasına göre gruplar arasında cinsiyet, yaş, kilo ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, eritrosit dağılım

genişliği açısından OUAS grupları arasında anlamlı fark saptanırken, ortalama trombosit hacmi, lenfosit sayısı ve NLO açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Desaturasyon indeksi, minimum O₂ ve ortalama O₂ değerleri beklendiği gibi her grupta farklıydı ($p<0,001$).

Table 2. Obstruktif uyku apne sendromlu hastaların hastalık şiddetine göre sınıflandırılması

	Hafif OUAS (n=63)	Orta OUAS (n=53)	Şiddetli OUAS (n=155)	p
Kadın (%)	47	50	67	0,008
Yaş	45±11	51±11	52±11	<0,001
Kilo (kg)	82 (75-90)	86,5 (79,5-95,5)	94 (84-104)	<0,001
Beden Kitle İndeksi	30 (27-34)	32 (29-35)	34 (30-38)	<0,001
Nabız	67±8	68±7	70±9	0,12
Hemoglobin (g/dL)	14,6 (13,2-15,4)	14,5 (13,3-15,7)	15 (13,95-16,10)	0,06
Ortalama Trombosit Hacmi	8,3 (7,7-9,0)	8,59 (7,90-9,5)	8,39 (7,33-9,6)	0,36
Eritrosit Dağılım Genişliği	14 (12,8-15,6)	13,5 (12,7-14,8)	14,1(13,15-16,15)	0,01
Beyaz Küre Sayısı	6820 (6100-8900)	6950 (5900-8030)	7905 (6860-9375)	<0,001
Nötrofil Sayısı	4000 (3100-5180)	3800 (3000-4960)	4585 (3600-5685)	0,004
Lenfosit Sayısı	2400 (1940-2700)	2350 (2000-2820)	2500 (2000-3015)	0,21
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,74 (1,27-2,26)	1,68 (1,30-2,17)	1,77 (1,42-2,36)	0,64
Trombosit Sayısı	268102±62613	250520±58437	267583±60564	0,20
Trombosit Lenfosit Oranı	109,33 (90,34-138,50)	109,19 (90,80-125,42)	107,04 (87,29-131,79)	0,44
Sleepeff	89 (83-94)	89 (80-94)	87 (75-93)	0,09
O ₂ desaturasyon indeksi	5(3-6)	5 (2-11)	13 (5-31)	<0,001
Minimum O ₂	86 (82-87)	81 (75-85)	75 (65-83)	<0,001
Ortalama O ₂	94 (92-95)	92 (91-94)	92 (89-93)	<0,001

OUAS:Obstruktif uyku apne sendromu

Yaş açısından hafif ve şiddetli OUAS gruplarında anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), orta ve şiddetli gruplar arasında fark yoktu ($p=0,50$). Hafif ve orta OUAS gruplarında BKİ ortancaları arasında fark saptanmazken, hafif ve şiddetli OUAS grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Şiddetli OUAS grubu ile hafif ve orta OUAS grupları arasında beyaz küre sayısı açısından anlamlı fark vardı ($p=0,002$ ve $p=0,001$). Hafif ve orta OUAS gruplarında beyaz küre sayısı açısından fark saptanmadı ($p=0,92$). Nötrofil sayısı açısından şiddetli OUAS grubu ile hafif ve orta OUAS grupları arasında anlamlı fark vardı ($p=0,015$ ve $p=0,004$). Hafif ve orta OUAS gruplarında nötrofil sayısı açısından fark saptanmadı ($p=0,67$). Orta ve şiddetli OUAS grupları arasında eritrosit dağılım genişliği açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,008$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda OUAS tanısı alan hastaların yaş ortalaması eski çalışmalara benzer şekilde 50,46±11,08 idi ve hastalık şiddeti yaş ile birlikte artmakta idi (22, 23).

Obezitenin sistemik hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Kilo artışı aynı zamanda uyku bozuklukları, özellikle de OUAS ile ilişkilidir. OUAS, obezite ile ilişkili hormonların seviyelerini etkileyerek iştah artışı nedeniyle obeziteye yol açabilir. OUAS hastalarının normal popülasyona göre daha kilolu olduğu bilinmektedir (24, 25). Kilo artışı ile OUAS şiddetinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (26). Bizim çalışmamızda da OUAS hastaları basit horlama grubuna göre daha kilolu idi ve OUAS şiddeti ile BKİ artışı arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Beyaz küre alt tiplerinden özellikle nötrofil artışı ile aterosklerozun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (27, 28). Nötrofiller, doğal bağışıklık yanıtının bir parçası olarak, akut inflamatuvar koşullarda ilk savunma hattına katılırlar. Son kanıtlar, doğrudan araçlar olarak veya mononükleer hücre fonksiyonlarının “ikinci dalga” modülasyonu yoluyla ateroskleroz gibi kronik inflamatuvar durumlarda rollerini de desteklemektedir (28). Beyaz küre ve özellikle nötrofil yüksekliği OUAS hastalığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmamızda da OUAS grubunda basit horlamaya göre daha yüksek beyaz küre sayısı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nötrofil sayısının şiddetli OUAS grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bilindiği üzere şiddetli OUAS hastalarında daha fazla kardiyovasküler hastalık görülmektedir. Nötrofil sayısının şiddetli grupta daha fazla olması artmış ateroskleroz ile ilişkili olabilir. Aynı şekilde NLO’da artış ile OUAS varlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, NLO ve OUAS şiddeti arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (19, 30, 31).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) oksidatif stresi gösteren kolay erişilebilen basit bir hematolojik parametredir (32). Yaşlanan popülasyonda kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalarında artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34). Önceki çalışmalarda RDW’nin artan hipoksiye yanıt olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (35). Lorenzo ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde RDW artışı ile OUAS arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve şiddete bağlı olarak da RDW değerinin arttığı gösterilmiştir (36). Bizim çalışmamızda OUAS hastalarında, RDW basit horlama grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Önceki çalışmalara benzer şekilde bizim serimizde de şiddetli hasta grubunda orta hastalık grubuna göre RDW değeri daha yüksek saptanmıştır (37). Çalışmamızda OUAS hastalarında NLO basit horlama grubuyla benzerdi. OUAS şiddeti ile NLO arasında bir ilişki saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle OTH’nin OUAS’lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre değişmediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, OTH’nin OUAS’lı bireylerde sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (38-41). Ayrıca OTH’nin OUAS şiddetine bağlı olarak arttığı da gösterilmiştir

(40). Bizim çalışmamızda OTH, OUAS hasta grubunda daha yüksek saptanmamıştır. Aksine daha düşük olarak bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda hastalık şiddeti ile OTH arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum hastaların kardiyovasküler hastalık, diyabetus mellitus gibi hastalıkları ve sigara içimi gibi durumların bilinmemesi nedeniyle olabilir.

Kısıtlılıklarımız: Çalışmamız retrospektif olup, hasta sayısı azdır. Ayrıca hastalarda eşlik eden diyabetus mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve sigara öyküsü gibi hematolojik parametreleri etkileyebilecek durumlar bilinmemektedir. Bu da parametrelerde değişikliklere neden olabilmektedir.

Sonuç

OUAS, sistemik inflamasyona neden olabilen kronik bir hastalıktır. Hematolojik parametrelerde sistemik inflamasyona bağlı olarak değişiklikler izlenebilmektedir. Prospektif olarak, hematolojik parametreleri etkileyecek durumlar dışlanarak, daha büyük hasta grubunda yapılacak çalışmalar bizlere çok daha ucuz ve hızlı bir yolla uyku problemi ile başvuran hastalarda kimlere polisomnografide gibi çok zaman alacak ve zor ulaşılan bir tetkikte önceleyelim sorusunun cevabını verebilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma tezden üretilmiştir. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu’ndan onay alınmıştır (07.04.2014 tarih ve 28 nolu karar, Sayı: 52332816/7375)

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Kaynak: Yazarlar herhangi bir finansmanın sözü konusu olmadığını belirtmektedir.

Yazar Katkıları: Konsept: S.G., Literatür Tarama: S.G., O.B., Tasarım: S.G., İ.Ç., Veri toplama: S.G., O.B., Analiz ve yorum: S.G., İ.Ç., Makale yazımı: S.G., Eleştirel incelenmesi: İ.Ç.

KAYNAKLAR

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-1235.
2. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):187-197.
3. Köktürk O, Kemaloğlu Y, Köktürk N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberk Toraks.* 1997. 45:7-11.
4. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2003;289(17):2230-2237.
5. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014.

6. Senaratna CV, English DR, Currier D, Perret JL, Lowe A, Lodge C, et al. Sleep apnoea in Australian men: disease burden, comorbidities, and correlates from the Australian longitudinal study on male health. *BMC Public Health*. 2016;16(Suppl 3):1029.
7. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
8. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients. *J Clin Med*. 2021;10(2): 277.
9. Stanek A, Brozyna-Tkaczyk K, Myslinski W. Oxidative stress markers among obstructive sleep apnea patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9681595.
10. Yamauchi M, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(4):755-768.
11. Hong SN, Yun HC, Yoo JH, Lee SH. Association between hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):996-1002.
12. Puurunen MK, Hwang SJ, Larson MG, Vasani RS, O'Donnell CJ, Tofler G, Johnson AD. ADP platelet hyperreactivity predicts cardiovascular disease in the FHS (Framingham Heart Study). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e008522.
13. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost*. 2008;99(3):480-486.
14. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(3):177-190.
15. Kanbay A, Tutar N, Kaya E, Buyukoglan H, Ozdogan N, Oymak FS, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(5):532-536.
16. Karakas MS, Altekin RE, Baktir AO, Kucuk M, Cilli A, Yalcinkaya S. Association between mean platelet volume and severity of disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome without risk factors for cardiovascular disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(1):14-20.
17. Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):862-869.
18. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 28;20(23):6008.
19. Shetty S, Chandrashekar S, Chaya SK, Surendran A, Dey D. Role of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting severity of obstructive sleep apnea. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 3):5003-5007.
20. Korkmaz M, Korkmaz H, Kucuker F, Ayyildiz SN, Cankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit*. 2015;21:477-481.
21. Meir H., Kryger TR, William C. D. Principles and Practice of Sleep Medicine. Chapter 87 - Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Upper Airway Resistance Syndrome. Fourth edition, 2005.
22. Dikbaş O, Erten N, Küçükler F, Akşehirli ÖY. Enflamatuvar belirteç olarak nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı gibi hematolojik parametrelerin tıkaçıcı uyku apne sendromunun şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2017;1(3):125-131.
23. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2019;28(5): e12770.
24. Bruyneel M, Veltri F, Poppe K. Prevalence of newly established thyroid disorders in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2019;23(2):567-573.
25. Onat A, Hergenc G, Yuksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoglu D. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr*. 2009;28(1):46-51.
26. Dukal F, Eren F. Evaluation of thyroid functions and obesity in obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023;69(9):e20230376.
27. Doring Y, Drechsler M, Soehnlein O, Weber C. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):288-295.
28. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110(6):875-888.
29. Geovanani GR, Wang R, Tracy R, Jenny NS, Goldberger AL, et al. Elevations in neutrophils with obstructive sleep apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Int J Cardiol*. 2018;257:318-323.
30. Altintas N, Cetinoglu E, Yuceege M, Acet AN, Ursavas A, Firat H, Karadag M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3234-3240.
31. Rha MS, Kim CH, Yoon JH, Cho HJ. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):10862.
32. Durmaz DY, Gunes A. Is there a relationship between hematological parameters and duration of respiratory events in severe OSA. *Aging Male*. 2020;23(2):125-131.
33. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, Marmur JD. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):141-146.
34. Osawa Y, Tanaka T, Semba RD, Fantoni G, Moaddel R, Candia J, et al. Proteins in the pathway from high red blood cell width distribution to all-cause mortality. *EBioMedicine*. 2022;76:103816. Epub 20220119.
35. Ycas JW. Toward a Blood-Borne Biomarker of Chronic Hypoxemia: Red Cell Distribution Width and Respiratory Disease. *Adv Clin Chem*. 2017;82:105-197.
36. Di Lorenzo B, Pau MC, Zinellu E, Mangoni AA, Paliogiannis P, Pirina P, et al. Association between Red Blood Cell Distribution Width and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(9).
37. Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):616-621.
38. Atan D, Sazak Kundi FC, Ozcan KM, Dere H. [The relationship between platelet count and mean platelet volume with obstructive sleep apnea syndrome]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2015;25(5):289-294.
39. Hoffmann P, Mest HJ. What about the effects of dietary lipids on endogenous prostanoid synthesis? A state-of-the-art review. *Biomed Biochim Acta*. 1987;46(7):639-650.
40. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets*. 2012;23(6):447-454.
41. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, Akkaya A. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(7):497-502.



The Effects of Ventilation During Cardiopulmonary Resuscitation Using Manual Bag-Valve or Mechanical Ventilator on the Return of Spontaneous Circulation and Lactate Levels

Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sırasında Ventilasyonun Manuel Balon-Valf Veya Mekanik Ventilatör ile Sağlanması Spontan Dolaşımın Geri Dönüşü ve Laktat Düzeyi Üzerine Etkisi

İD Güven Yılmaz¹, İD Burcu Azapoğlu Kaymak², İD Tuba Cimilli², İD Emre Yılmaz¹, İD Serhat Ersöz¹, İD Mustafa Çalık¹

¹ University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Emergency, İstanbul, Türkiye

² University of Health Sciences, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Department of Emergency, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim is to investigate the effect of manual ventilation using a bag-valve versus mechanical ventilation on the return of spontaneous circulation and the progression of lactate levels during cardiopulmonary resuscitation.

Materials and Methods: The study was conducted at the Emergency Medicine Department of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, between January 4, 2019, and January 4, 2021, following ethical approval. It was designed as a prospective, randomized study. Advanced cardiac life support was administered to patients who presented with cardiac arrest. The patients were randomized into two groups, with 15 patients included in each group. The resuscitation team provided manual ventilation with a bag-valve for one group and mechanical ventilation in 'CPR mode' for the other group. Lactate levels at 0, 5, 10, 15, and 20 minutes during the intervention, as well as the duration of return of spontaneous circulation, if achieved, were recorded and compared between the groups.

Results: The mean age of the patients was 47.8, with 16 male and 14 female patients. CPR was applied for a minimum of 20 minutes. Return of spontaneous circulation (ROSC) was achieved in 4 patients. Lactate levels showed a decrease in the mechanical ventilator group, while an increasing trend was observed in the bag-valve manual ventilation group. There was no significant difference between the groups regarding the effect of the ventilation method on the return of spontaneous circulation ($p > 0.05$).

Conclusion: It was observed that the use of a mechanical ventilator instead of manual bag-valve ventilation did not negatively affect the return of spontaneous circulation. Furthermore, a tendency for lactate levels to decrease was noted in the mechanical ventilation group compared to the bag-valve manual ventilation group.

Keywords: Advanced airway, bag-valve ventilation, mechanical ventilation during CPR, ventilation

ÖZET

Amaç: Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında balon-valf ile manuel olarak uygulanan ventilasyon ile mekanik ventilatör aracılığıyla uygulanan ventilasyonun spontan dolaşımın geri dönüşü ve laktat düzeyinin seyri üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 04.01.2019 ile 04.01.2021 tarihleri arasında etik kurul onayı alınmasını takiben yürütüldü. Prospektif, randomize olarak tasarlanan çalışmada kliniğimize gelen kardiyak arrest hastalar üzerinde yapıldı. Kardiyak arrest olarak gelen hastalara Güncel American Heart Association İleri Kardiyak Yaşam Desteği algoritmasına uygun bir şekilde ileri kardiyak yaşam desteği başlandı ve yönetildi, hastaların ileri havayolu endotrakeal entübasyon ile sağlandı. Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Her gruba 15'er hasta dahil edildi. Resüsitasyon ekibi tarafından bir gruba balon-valf ile manuel; diğer gruba da mekanik ventilatör ile 'CPR modu'nda ventilasyon yapıldı. Müdahale boyunca 0-5-10-15-20. dakikalardaki laktat düzeyleri, spontan dolaşımın geri dönüşü sağlanması, sağlandı ise süresi kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 47.8 ve 16'sı erkek 14'ü kadın cinsiyette idi. Minimum 20 dk kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı. 4 hastada rosc sağlandı. Laktat düzeyleri mekanik ventilatör grubunda 0-20. dakika arasında azalırken balon-valf ile manuel ventilasyon grubunda artış eğiliminde izlendi. Ventilasyon yönteminin spontan dolaşımın geri dönüşü üzerine etkisi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Mekanik ventilatör kullanımının, manuel bag-valve ventilasyon yerine spontan dolaşımın geri dönüşünü olumsuz etkilemediği gözlemlendi. Ayrıca, mekanik ventilasyon grubunda, bag-valve manuel ventilasyon grubuna kıyasla laktat

Corresponding Author: Güven Yılmaz, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye **Email:** guvenylmz_m92@hotmail.com

Cite this article as: Yılmaz G, Kaymak BA, Cimilli T, Yılmaz E, Ersöz S, Çalık M. The Effects of Ventilation During Cardiopulmonary Resuscitation Using Manual Bag-Valve or Mechanical Ventilator on the Return of Spontaneous Circulation and Lactate Levels. JAMER 2024;9(3):107-113.

Received: 22.09.2024

Accepted: 23.12.2024

Online Published: 31.12.2024

seviyelerinin düşme eğiliminde olduğu not edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İleri havayolu, balon-valf ventilasyon, KPR sırasında mekanik ventilasyon, mekanik ventilatör, ventilasyon

INTRODUCTION

In cases of cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation (CPR) is performed to maintain tissue perfusion until return of spontaneous circulation (ROSC) is achieved. This involves cardiac compressions and airway management. Ensuring tissue oxygenation requires not only the effectiveness of cardiac compressions but also maintaining an open airway and providing adequate ventilation (1).

In cases of cardiac arrest, patients in the emergency department are managed according to the latest American Heart Association (AHA) guidelines for Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS). The guidelines recommend that while chest compressions are performed continuously, ventilation of the patient should be ensured through the use of a bag-valve mask or advanced airway devices. Advanced airway interventions include endotracheal intubation and supraglottic airway devices, with endotracheal intubation being known as the method that minimizes the risk of aspiration and provides the safest airway management when performed by experienced rescuers. The guidelines do not provide a definitive recommendation for the ventilation method in intubated patients. Ventilation for these patients can be managed either by a mechanical ventilator or manually with a bag-valve. During manual ventilation with a bag-valve, one member of the resuscitation team is responsible for maintaining the airway, while the other team members continue with chest compressions (1).

Hyperventilation has been shown to decrease the effectiveness of CPR and increase mortality, as evidenced by research (2,3). Using a mechanical ventilator for ventilation helps optimize the tidal volume and respiratory rate, thereby avoiding the state of hyperventilation (4).

Preventing hyperventilation and having the rescuer who performs manual ventilation with a bag-valve also join the chest compression team is thought to improve the quality of compressions and positively contribute to the ROSC (1).

Lactate is an important parameter indicating tissue perfusion. In patients experiencing cardiac arrest, there is a disruption in the delivery of oxygen to tissues, leading to anaerobic metabolism and an increase in serum lactate levels (5). Strong evidence exists showing a direct relationship between high serum lactate levels and

mortality. It has been reported that a reduction in lactate levels as tissue perfusion is restored is a good prognostic indicator (6,7).

Although current resuscitation guidelines and the literature do not provide a definitive recommendation regarding the patient's ventilation method, there are also no studies investigating the relationship between ventilation methods during CPR and ROSC.

The primary aim of our study is to investigate the effects of manual ventilation with a bag-valve versus mechanical ventilation on ROSC during CPR. Secondly, we compared the trends in lactate levels, which are considered a good indicator of perfusion adequacy during CPR, between the groups. To our knowledge, this is the first study in the literature that randomizes and compares ventilation strategies in patients with cardiac arrest.

MATERIALS and METHODS

Our study was conducted at the Emergency Medicine Clinic of Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Health Sciences University. This prospective, randomized study was carried out on patients with cardiac arrest, who were treated by emergency medicine specialists and residents working in our clinic, following ethical approval with decision no: 2019/21 and dated 14.11.2019.

According to the current AHA guidelines (1), the study included patients who presented with cardiac arrest to the hospital or developed cardiac arrest within the hospital and received ACLS with advanced airway management via endotracheal intubation. Patients under 18 years of age, those who were pregnant, patients who developed cardiac arrest due to trauma, those with incomplete assessment forms, and those whose arterial blood gas analyses could not be monitored were excluded from the study.

In the power analysis conducted using MedCalc Statistical Software version 19.6.4, the minimum number of participants required for each group was determined to be 15 (Type I error: 0.05, Type II error: 0.10, test power: 0.9). A total of 30 patients were included in the study. The patients were divided into two groups based on the ventilation method. In the mechanical ventilation group,

15 patients were ventilated using a mechanical ventilator, while in the manual ventilation with a bag-valve group, 15 patients were manually ventilated with a bag-valve. Patient selection was performed after randomization using a simple randomization method.

Patients who arrived at the hospital with cardiac arrest or developed cardiac arrest within the hospital were standardized and CPR was initiated by CPR providers trained in ACLS according to the latest AHA guidelines, with chest compressions at a rate of 100-120/min. Airway patency was then ensured through endotracheal intubation. The ventilation method for the patients was selected according to a predetermined randomization sequence. Patients included in the balloon-valve manual ventilation group were manually ventilated at a frequency of 10 breaths/min with standardization using the balloon-valve with serial number 06946430500000 (2018, China, Xiamen Compower Medical Tech. Co. Ltd.) by providers trained in ACLS according to the latest AHA guidelines. Patients in the mechanical ventilator group were ventilated in CPR mode using the ‘eSeries e600®’ (O-Two Medical Technologies Inc., 2018, USA) transport ventilator with closed triggering, Pmax: 60 cmH2O, frequency: 10/min, and a tidal volume of 6-8 ml/kg. The CPR mode of the device used in the study resembles the CMV and IPPV modes, where each breath is volume-controlled, and mandatory breaths are not triggered by spontaneous breaths.

The study was terminated once 15 patients meeting the inclusion criteria were recruited for each group.

Arterial blood gases and lactate levels were measured at the 0, 5, 10, 15, and 20-minute marks during CPR. The status of ROSC was recorded, including the duration if ROSC was achieved. The data collected was recorded on prepared forms by a physician who was not part of the resuscitation team and was observing the resuscitation.

Statistics Analysis

In summarizing the data obtained from the study, descriptive statistics were used. Continuous variables were presented as mean ± standard deviation or median with interquartile range, depending on the distribution. Categorical variables were summarized as counts and percentages. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) software was used for statistical analyses of the findings. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistical methods (frequencies) were used to summarize the data. For comparisons of continuous variables with normal distribution between two groups, the Student’s t-test was employed. For within-group comparisons of normally distributed parameters, repeated measures ANOVA was used, and the Bonferroni test was applied to identify

periods causing differences. Significance was assessed at the p<0.05 level.

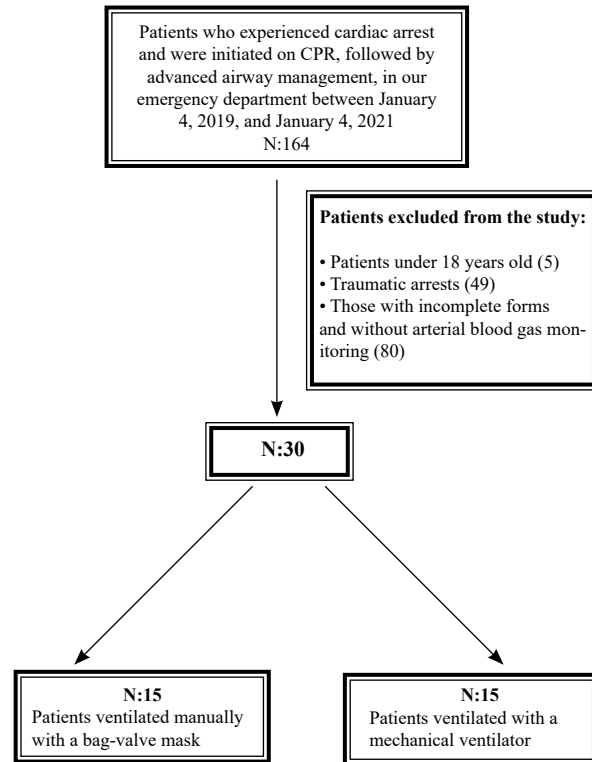


Figure 1: Flowchart

RESULTS

Our study examined a total of 30 patients between January 4, 2019, and January 4, 2021, categorized into two groups: 15 patients (50%) ventilated manually with a bag-valve mask and 15 patients (50%) ventilated with a mechanical ventilator. Among these patients, 24 experienced out-of-hospital cardiac arrest, while 6 had in-hospital cardiac arrest. Out-of-hospital cardiac arrest patients were those brought to the emergency department by emergency medical personnel from 112, who identified cardiac arrest at the scene, along with CPR. In-hospital cardiac arrest patients were those who developed cardiac arrest while being monitored in the emergency department. The mean age of the patients was 47.8, with 16 male and 14 female patients. CPR was applied for a minimum of 20 minutes. The lactate levels of patients who achieved ROSC, the ventilation methods, and the times to ROSC are presented in Table 1. ROSC was achieved in 4 patients, and the method of ventilation used, the time to ROSC, and lactate levels at 0, 5, 10, 15, and 20 minutes are detailed in Table 1.

Table 1. Ventilation methods, time to ROSC, and lactate levels in patients who achieved ROSC

Patients with ROSC	Bag-Valve Group		Mechanical Ventilation Group	
	1st patient (76,M)		3rd patient (81,F)	
	2nd patient (68,M)		4th patient (65,M)	
Time to ROSC	1st patient	2nd patients	3rd patients	4th patients
	8 minutes	13 minutes	11 minutes	9 minutes
Lactate levels				
0 minute	16	7.6	13.3	14.5
5 minutes	18	9.4	11	14
10 minutes	14	12.5	11.4	15.3
15 minutes	10	11	9	13.1
20 minutes	7.7	13.4	8.2	11.2

ROSC: Return of Spontaneous Circulation

There is no statistically significant difference between the groups in terms of the number of patients who achieved return of spontaneous circulation (n1:2, n2:2, p:0.12).

There is no statistically significant difference in the average times to return of spontaneous circulation between the two groups (n1 (median):10, n2 (median):10.5, p>0.05).

There is no statistically significant difference in the delta values showing the lactate changes between 0 and 20 minutes in patients who achieved ROSC (p > 0.05).

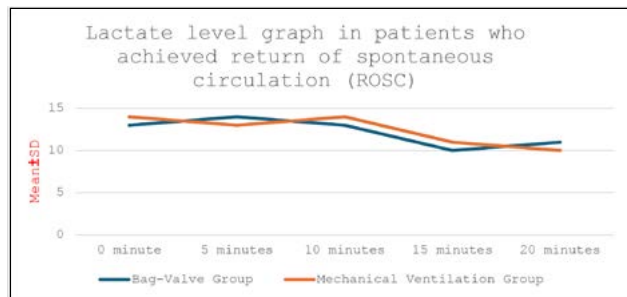


Figure 2. Lactate curves between 0 and 20 minutes in patients who achieved return of spontaneous circulation (ROSC), comparing the bag-valve group and the mechanical ventilation group.

In the group ventilated with a bag-valve, the lactate levels at 0 minutes were found to be statistically significantly lower than those in the mechanical ventilation group (p: 0.012; p < 0.05).

There is no statistically significant difference in lactate levels between the groups at 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes, and 20 minutes (p > 0.05).

In the bag-valve manual ventilation group, there is a statistically significant difference in lactate levels between 0 minutes, 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes, and 20 min-

utes (p: 0.006; p < 0.05). To determine which time point the significance originated from, pairwise comparisons showed that there was no significant change in lactate levels at 5 minutes compared to 0 minutes (p > 0.05), while the increases observed at 10 minutes, 15 minutes, and 20 minutes were statistically significant (p < 0.05). Compared to the lactate levels at 5 minutes, there were no statistically significant changes at 10 minutes, 15 minutes, and 20 minutes (p > 0.05). There were also no statistically significant changes in lactate levels at 15 minutes and 20 minutes compared to 10 minutes (p > 0.05). Finally, there were no statistically significant changes in lactate levels at 20 minutes compared to 15 minutes (p > 0.05) (Table 2).

In the mechanical ventilation group, there is a statistically significant difference in lactate levels between 0 minutes, 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes, and 20 minutes (p: 0.012; p < 0.05). To determine which time point the significance originated from, pairwise comparisons revealed that there were no statistically significant changes in lactate levels at 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes, and 20 minutes compared to 0 minutes (p > 0.05). The decreases observed in lactate levels at 10 minutes and 15 minutes compared to 5 minutes were significant (p < 0.05), while there was no statistically significant change at 20 minutes (p > 0.05). The decrease in lactate levels at 15 minutes compared to 10 minutes was significant (p < 0.05), but there was no statistically significant change at 20 minutes compared to 10 minutes (p > 0.05) (Table 2).

Table 2. Evaluation of lactate levels between and within groups

Lactate	Bag-Valve Group	Mechanical Ventilation Group	Total	p ¹
	Mean ± Standard Deviation (SD)	Mean ± SD	Mean ± SD	
0 minute	10,93±5,6	15,85±4,4	13,39±5,54	0,012*
5 minutes	12,09±4,64	15,13±3,74	13,61±4,42	0,059
10 minutes	12,76±4,96	13,94±3,68	13,35±4,33	0,465
15 minutes	13,64±4,99	12,69±3,75	13,16±4,36	0,559
20 minutes	14,73±5,26	12,44±4,5	13,59±4,95	0,210
p²	0,006*	0,012*		
0 min-5 min³	0,066	1,000		
0 min-10 min³	0,020*	0,559		
0 min-15 min³	0,049*	0,133		
0 min-20 min³	0,020*	0,311		
5 min-10 min³	1,000	0,048*		
5 min-15 min³	0,580	0,005*		
5 min-20 min³	0,121	0,092		
10 min-15 min³	0,772	0,012*		
10 min-20 min³	0,293	0,277		
15 min-20 min³	0,383	1,000		

¹Student t Test ²Repeated Measures Analysis of Variance (ANOVA) ³Bonferroni Test *p<0.05

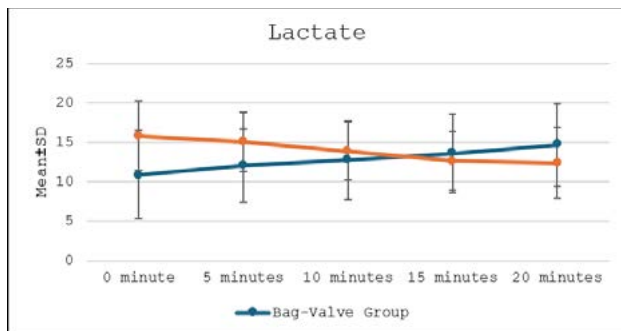


Figure 3. Lactate curves between 0 and 20 minutes in the bag-valve group and the mechanical ventilation group

The delta1 lactate values of the bag-valve manual ventilation group were found to be statistically significantly higher than those of the mechanical ventilation group ($p: 0.032$; $p < 0.05$). The delta2 lactate values of the bag-valve manual ventilation group were found to be statistically significantly lower than those of the mechanical ventilation group ($p: 0.003$; $p < 0.05$). The delta3 lactate values of the bag-valve manual ventilation group were also found to be statistically significantly lower than those of the mechanical ventilation group ($p: 0.001$; $p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of delta4 lactate values ($p > 0.05$) (Table 3).

- Delta1: Lactate change between 0-5 minutes
- Delta2: Lactate change between 5-10 minutes
- Delta3: Lactate change between 10-15 minutes
- Delta4: Lactate change between 15-20 minutes

Table 2. Evaluation of delta values between groups

Lactate	Bag-Valve Group	Mechanical Ventilation Group	Total	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Delta1	1,16±1,41	-0,73±2,85	0,22±2,41	0,032*
Delta2	0,67±1,74	-1,19±1,37	-0,26±1,8	0,003*
Delta3	0,88±1,79	-1,25±1,2	-0,19±1,85	0,001*
Delta4	1,09±1,85	-0,25±1,79	0,42±1,91	0,055

Student t Test

* $p < 0.05$

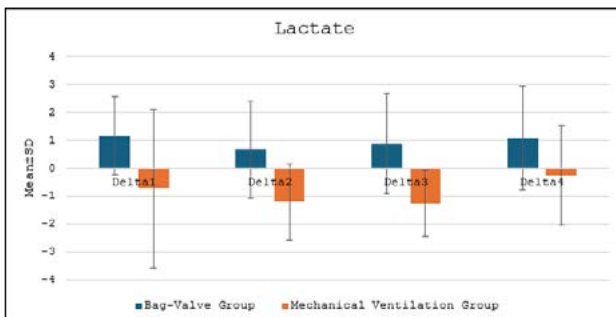


Figure 4. Lactate curves between 0 and 20 minutes in the bag-valve group and the mechanical ventilation group

DISCUSSION

In our study comparing mechanical ventilation and bag-valve manual ventilation in patients undergoing CPR, it was observed that the ventilation method had no effect on ROSC. Additionally, during CPR, lactate levels tended to decrease in patients receiving mechanical ventilation compared to those receiving manual ventilation. To our knowledge, our study is the first randomized controlled trial in the literature to investigate the relationship between ventilation method and ROSC in this patient group.

Bag-valve manual ventilation is a positive pressure ventilation method where the respiratory rate and tidal volume are determined by a healthcare provider using a bag-valve device. The bag-valve device is the most frequently preferred method due to its accessibility, low cost, and ease of application.

However, there are several disadvantages associated with the dependence on the operator. Studies have shown that the operator is unable to maintain a consistent frequency, that the frequency is often higher than intended, and that the correct frequency, pressure, and volume are related to the operator’s experience or grip technique.

An increase in frequency can lead to hyperventilation, an increase in intrathoracic pressure, a reduction in venous return, and impaired cerebral perfusion, negatively affecting the achievement of ROSC (2,9,11).

Mechanical ventilation is a positive pressure ventilation method in which the frequency and tidal volume can be adjusted, and the targeted ventilation can be monitored and tracked. While it has been used for many years in operating rooms and intensive care units, today mechanical ventilators are also found in emergency departments in resuscitation rooms where ACLS interventions occur, as well as in ambulances with transport-type mechanical ventilators. Mechanical ventilators have two basic modes: pressure-controlled and volume-controlled, allowing effective and controlled ventilation after settings for frequency, tidal volume, flow rate, and trigger are adjusted according to the patient’s needs.

In the current AHA resuscitation guidelines, there is no definitive recommendation regarding the method of ventilation, leaving the choice of ventilation method to the clinician. A survey conducted with 548 clinicians from 54 different countries investigated the preferred ventilation methods during CPR. It was found that bag-valve manual ventilation is the most commonly used method, although the use of mechanical ventilation is also preferred. The same study reported that clinicians who preferred mechanical ventilators most often favored volume-controlled modes; however, there was heterogeneity among clinicians regarding settings such as PEEP,

triggering, and FiO_2 . Some clinicians reported that when using a mechanical ventilator during chest compressions, they frequently encountered issues such as low PaO_2 , high pressure alarms, and high or low tidal volumes, leading them to switch to the bag-valve manual ventilation method (8).

In the literature review conducted, it was observed that studies on the use of mechanical ventilators and the definition of optimal settings during CPR have primarily been conducted using animal and artificial lung mannequin models.

In a study comparing the effectiveness of a turbine-driven ventilator with bag-valve manual ventilation, it was reported that in the artificial lung mannequin model, the bag-valve manual ventilation group exhibited significantly higher respiratory rates and tidal volumes, leading to hyperventilation, while the average duration of chest compressions was longer in this group (12). In our study, although the interruption duration of chest compressions was not recorded, it can be assumed that an additional person participating in chest compressions may have positively contributed to reducing this duration and improving ROSC.

In a study conducted on intubated pigs undergoing advanced cardiac life support (ACLS) after cardiac arrest, a ventilator mode developed to provide synchronized ventilation with chest compressions (Chest Compression Synchronized Ventilation, CCSV) was compared with the IPPV mode. The developed CCSV mode aimed to create an 'artificial cough resuscitation' by applying a brief positive pressure ventilation at the beginning of each chest compression. The study reported that this mode achieved higher PaO_2 levels than the IPPV mode (13).

In another study conducted on a CPR simulator, the effectiveness of different ventilator modes was investigated. The IPPV, BiLevel, and CCSV modes were compared, and it was reported that the target tidal volume and pressure were optimally achieved with the CCSV mode (14).

In a study conducted on pigs, different 'trigger' settings of the mechanical ventilator were compared during CPR, and it was reported that disabling triggering provided the most effective ventilation. In devices where the trigger settings were not disabled, similar positive effects were observed when the triggering was disabled with high pressure upper limits in pressure-triggered mode, suggesting that high-pressure triggering could be an alternative preference (15). The only human study reported in the literature regarding the use of mechanical ventilators in CPR was conducted in 2013 by Luo et al. in China with 40 patients (16). The patients were divided into two groups: one group received conventional tidal volume (8-12 ml/kg) with a pressure

upper limit of 40 cmH₂O, while the other group received low tidal volume (6-7 ml/kg) with a pressure upper limit of 60 cmH₂O. Lactate, PaO_2 , PaCO_2 , and SaO_2 levels were compared between the two groups. It was reported that the group receiving low tidal volume had lower lactate levels and did not experience any barotrauma. In our study, a significant decrease in lactate levels was observed in the mechanical ventilation group as time progressed during CPR ($p < 0.05$). The lower lactate levels in the group where oxygenation was achieved more effectively suggest that the mechanical ventilation group in our study also had more effective oxygenation.

The CPR mode of the device we used has features such as no flow or pressure triggering, a fixed frequency, and a pressure upper limit of 60 cmH₂O, which have been reported in the literature to demonstrate effectiveness and superiority (13-16). Fixing the frequency helps protect the patient from hyperventilation and its negative effects, while the 60 cmH₂O pressure upper limit allows for the creation of the target tidal volume without causing barotrauma.

In our study, when examining the lactate levels at 0 minutes in the groups, the lactate level in the bag-valve manual ventilation group was found to be lower than that in the mechanical ventilation group (BV: 10.93 ± 5.6 , MV: 15.85 ± 4.4) ($p: 0.012$; $p < 0.05$). This may be due to the earlier initiation of CPR in the bag-valve manual ventilation group, while the mechanical ventilation group had the presence of additional conditions that could lead to lactic acidosis.

As CPR progressed over the minutes, a significant increase in serum lactate levels was observed in the bag-valve manual ventilation group ($p: 0.006$; $p < 0.05$), while a significant decrease was noted in the mechanical ventilation group. Considering the previously mentioned disadvantages of bag-valve manual ventilation, the increase in lactate levels in this group is a result consistent with the literature, suggesting that effective oxygenation at the tissue level could not be achieved.

The most important limitation of our study is that, although traumatic arrests, pregnant women, and pediatric patients were excluded from the study, the homogeneity of the cardiac arrest etiologies between the groups could not be ensured, and subgroup analyses could not be performed due to the small sample size. Indeed, the difference in lactate levels at the 0-minute mark between the two groups suggests that a homogeneous distribution in terms of effective CPR, early intubation, intervention time, and administered medications was not fully achieved.

In undiagnosed cardiac arrests, it has not been possible to determine the duration of the arrest without CPR

support, as well as the duration and effectiveness of CPR performed prior to arrival at the emergency department. This situation is likely to have an impact on our results.

In patients receiving bag-valve manual ventilation, tidal volume measurements could not be performed, and a fixed individual could not be designated as the operator of the bag-valve manual ventilation. Therefore, standardization could not be achieved. Although this may appear as a limitation, it is one of the fundamental issues in manual bag-valve mask ventilation practices.

Although delta lactate levels were primarily examined in our study, it is possible that lactate levels may vary according to the underlying etiological causes.

Conclusion

To the best of our knowledge, our study is the first randomized controlled trial in the literature examining the relationship between the method of ventilation and ROSC in cardiac arrest patients. In patients undergoing CPR, mechanical ventilation and bag-valve manual ventilation were compared, and it was found that the ventilation method had no effect on ROSC. Furthermore, it was demonstrated that lactate levels tended to decrease in patients receiving mechanical ventilation compared to those receiving manual ventilation. Future studies in larger patient populations, where specific subgroups related to the causes of cardiac arrest can be identified, may provide clearer results regarding the effectiveness of ventilation methods.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Erciyes University, Faculty of Medicine (Approval Date: 31.05.2023, Number: 2023/379).

Conflict of Interest: The authors have stated that there are no conflicts of interest associated with this study.

Financial Disclosure: The authors have stated that this study did not receive any financial support.

Author Contributions: Concept – G.Y., M.,Ç.; Design - N.A.Y, B.B, M.A., N.T.; Materials – N.A.Y, B.B., M.A.; Data Collection and/or Processing – N.A.Y, M.A., N.T.; Analysis and/or Interpretation – N.A.Y, M.A.; Literature Review – N.A.Y.; Writing – N.A.

REFERENCES

- Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al. Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 American heart association guidelines for cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16_Suppl_2):366-468.
- Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Critical Care Medicine*. 2004;32(9):345-351.
- Gaither JB, Spaite DW, Bobrow BJ, Denninghoff KR, Stolz U, Beskind DL, et al. Balancing the potential risks and benefits of out-of-hospital intubation in traumatic brain injury: the intubation/hyperventilation effect. *Annals of Emergency Medicine*. 2012;60(6):732-736.
- Carlson JN, Wang HE. Optimal airway management in cardiac arrest. *Critical Care Clinics*. 2020;36(4):705-714.
- Di Mauro FM, Schoeffler GL. Point of care measurement of lactate. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2016;31(1):35-43.
- Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, et al. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *Journal of Critical Care*. 2013;28(4):538.e9-. e14.
- Levitt DG, Levitt JE, Levitt MD. Quantitative assessment of blood lactate in shock: Measure of hypoxia or beneficial energy source. *Biomed Res Int*. 2020 Oct 14;2020:2608318.
- Cordioli RL, Brochard L, Suppan L, Lyazidi A, Templier F, Khoury A, et al. How ventilation is delivered during cardiopulmonary resuscitation: an international survey. *Respiratory Care*. 2018;63(10):1293-1301.
- O'Neill JF, Deakin CD. Do we hyperventilate cardiac arrest patients?. *Resuscitation*. 2007;73(1):82-85.
- Nikolla DA, Kramer BJ, Carlson JN. A cross-over trial comparing conventional to compression-adjusted ventilations with metronome-guided compressions. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2019;34(2):220-223.
- Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, Yannopoulos D, McKnite S, Von Briesen C, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004;109(16):1960-1965.
- Allen SG, Brewer L, Gillis ES, Pace NL, Sakata DJ, Orr JA. A turbine-driven ventilator improves adherence to advanced cardiac life support guidelines during a cardiopulmonary resuscitation simulation. *Respiratory Care*. 2017;62(9):1166-1170.
- Kill C, Galbas M, Neuhaus C, Hahn O, Wallot P, Kesper K, et al. Chest compression synchronized ventilation versus intermitted positive pressure ventilation during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *Plos One*. 2015;10(5):e0127759.
- Speer T, Dersch W, Kleine B, Neuhaus C, Kill C. Mechanical ventilation during resuscitation: how manual chest compressions affect a ventilator's function. *Advances in Therapy*. 2017;34(10):2333-2344.
- Tan D, Xu J, Shao S, Fu Y, Sun F, Zhang Y, et al. Comparison of different inspiratory triggering settings in automated ventilators during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model. *Plos One*. 2017;12(2):e0171869.
- Luo J, Wang X, Cai T, Jiang W. Study of setting of ventilator volume tidal and airway pressure alarm threshold with continuous extra-sternum heart compression in cardiopulmonary resuscitation. *Chinese Critical Care Medicine*. 2013;25(2):102-105.



Anxiety and Depression in Healthcare Workers After February 6th, 2023 Kahramanmaraş Earthquake

6 Şubat 2023 Kahramanmaraş Depremi Sonrası Sağlık Çalışanlarında Anksiyete ve Depresyon

Mebrure Beyza Gökçek¹, İrfan Gökçek², İbrahim Toker², Ayşin Kılınc Toket³
Naciye Hocaoglu⁴

¹ Kayseri Provincial Health Directorate, Family Physician Specialist, Kayseri, Türkiye

² University of Health Sciences Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Kayseri, Türkiye

³ University of Health Sciences Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Kayseri, Türkiye

⁴ University of Health Sciences Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Earthquakes are natural disasters that affect survivors physically and psychologically. Healthcare workers (HCWs) are both earthquake survivors and aid responders. In our study, we aimed to determine the level of anxiety and depression and related factors in HCWs involved in the treatment, discharge, follow-up, and rehabilitation of earthquake victims.

Materials and Methods: The Kayseri City Hospital Institutional Ethics Board approved the study (Approval number: 841, decision date: 23.05.2024). HCWs such as doctors, nurses, health technicians, medical technicians, and medical secretaries who worked in the acute care of earthquake victims in Kayseri City Hospital after the February 6, 2023 earthquake were included in the study. Sociodemographic data form, Beck Anxiety Inventory (BAI) and Beck Depression Inventory (BDI) were applied to the participants.

Results: A total of 159 HCWs agreed to participate in our study. According to the BDI scale scores, 18.2% of the participants had mild depression, and 4.4% had severe depression. The presence of anxiety and depression was higher in female participants than in male participants ($p=0.012$, $p=0.005$). A statistically significant difference was found in terms of anxiety in HCWs who considered themselves earthquake survivors ($p=0.002$). While anxiety was higher in participants who thought that HCWs were more affected by the earthquake ($p=0.034$), both anxiety and depression were higher in participants who believed that HCWs should receive psychological support after the earthquake (p -values were 0.01 and 0.004, respectively).

Conclusion: Strategies should be developed before and after disasters such as earthquakes to protect and improve HCWs' mental health, even if they do not request it.

Keywords: Anxiety, depression, earthquakes

ÖZET

Amaç: Depremler, hayatta kalanları fiziksel ve psikolojik olarak etkileyen doğal afetlerdir. Sağlık çalışanları hem deprezede hem de yardım görevlileridir. Çalışmamızda, deprezede olanların tedavisi, taburcu edilmesi, takibi ve rehabilitasyonunda görev alan sağlık çalışanlarında anksiyete ve depresyon düzeyini ve ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 6 Şubat 2023 depremi sonrası Kayseri Şehir Hastanesi'nde deprezede olan akut bakımında çalışan doktor, hemşire, sağlık teknisyeni, tıbbi teknisyen ve tıbbi sekreter gibi sağlık çalışanları dahil edildi. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı.

Bulgular: Toplam 159 sağlık çalışanı çalışmamıza katılmayı kabul etti. BDÖ ölçek puanlarına göre katılımcıların %18,2'sinde hafif depresyon, %4,4'ünde ise şiddetli depresyon vardı. Anksiyete ve depresyon varlığı kadın katılımcılarda erkek katılımcılara göre daha yüksekti ($p=0,012$, $p=0,005$). Kendini deprezede olarak görenlerde anksiyete açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Sağlık çalışanlarının depremden daha fazla etkilendiğini düşünen katılımcılarda anksiyete daha yüksek iken ($p=0,034$), sağlık çalışanlarının depremden sonra psikolojik destek alması gerektiğine inanan katılımcılarda hem anksiyete hem de depresyon daha yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri 0,01 ve 0,004'tür).

Sonuç: Sağlık çalışanlarının talep etmeseler bile, deprem gibi afetlerden önce ve sonra ruh sağlıklarını korumak ve iyileştirmek için stratejiler geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, deprem, depresyon

Corresponding Author: Mebrure Beyza Gökçek, Kayseri Provincial Health Directorate, Kayseri, Türkiye **Email:** beyzaozgun@gmail.com

Cite this article as: Gökçek BM, Gökçek İ, Toker İ, Toker KA, Hocaoglu N. Anxiety and Depression in Healthcare Workers After February 6th, 2023 Kahramanmaraş Earthquake. JAMER 2024;9(3):114-120.

Received: 20.10.2024

Accepted: 12.12.2024

Online Published: 31.12.2024

INTRODUCTION

Turkey has experienced devastating earthquakes throughout history. Since the early 20th century, more than seventy earthquakes have killed around ninety thousand people and affected a population of around seven million people. On February 6, 2023, according to data from the Kandilli Observatory and Earthquake Research Institute, a powerful earthquake of magnitude 7.7 occurred in Sofalaca-Şehitkamil-Gaziantep at 04.17 local time. It was followed by a second powerful earthquake of magnitude 7.6 at 13.24, centered in Ekinözü-Kahramanmaraş (1,2). Earthquakes negatively affect survivors physically and psychologically. They not only cause physiological injuries but also increase the risk of mental health problems (3). Psychological issues such as depression and anxiety are highly prevalent among earthquake survivors. Healthcare workers (HCWs) working in the earthquake zone are both victims and aid workers. Therefore, they may experience more stress than other earthquake victims. Not being able to leave the region where they work, feeling obliged to protect their families while working, and having to take care of earthquake victims with much trauma can be challenging factors (4,5).

HCWs who have to move quickly between life and death and provide the necessary medical care in unsafe environments frequently encounter stressful events such as accidents, serious injuries, deaths, violence, and murders as part of their profession (6). Post-traumatic stress symptoms, burnout, anxiety, and depression symptoms are also commonly detected in HCWs (7,8). Mental problems observed in emergency medical personnel involved in first aid are higher compared to police officers and firefighters who undertake similar duties (9).

Finally, many studies have shown that HCWs working in various social disasters such as earthquakes, nuclear accidents, fires, tsunamis, and COVID-19 are negatively affected mentally (10). Additionally, a critical point is that HCWs are continuously exposed to mental and physical stresses outside natural disasters (11). Therefore, it would be beneficial to constantly monitor HCWs' psychological and physical well-being within the scope of preventive measures before a problem arises. In this study, we aimed to reveal the development of anxiety and depression in HCWs who took part in the treatment, discharge, follow-up, and rehabilitation of earthquake victims, and if so, in which branches/departments HCWs were more likely to develop anxiety and depression. Thus, we aimed to increase our sensitivity and knowledge about this issue and contribute to taking necessary measures before undesirable situations occur among HCWs.

MATERIALS and METHODS

HCWs such as doctors, nurses, health technicians, medical

technicians, and medical secretaries who worked in the acute care of earthquake victims in Kayseri Hospital after the February 6, 2023 earthquake were included in the study (Figure 1).

The population of our study was the HCWs who took an active role after the earthquake in Kayseri hospital. The sample size was determined using the Stat Calc (EPI INFO 7.2.6.0) program to estimate a single population rate based on the assumptions of a 90% confidence level, a 10% margin of error, and an estimated 20% anxiety and depression. The minimum sample size obtained was 148. Sociodemographic data such as age, gender, education level, and the presence of predictive factors for anxiety and depression, such as the presence of chronic diseases, previous psychiatric disease diagnoses, medication use, and the loss of relatives in the earthquake, were questioned. The study was conducted with a face-to-face questionnaire filled with voluntary participants. Sociodemographic data form, Beck Anxiety Inventory and Beck Depression Inventory were applied to the participants.

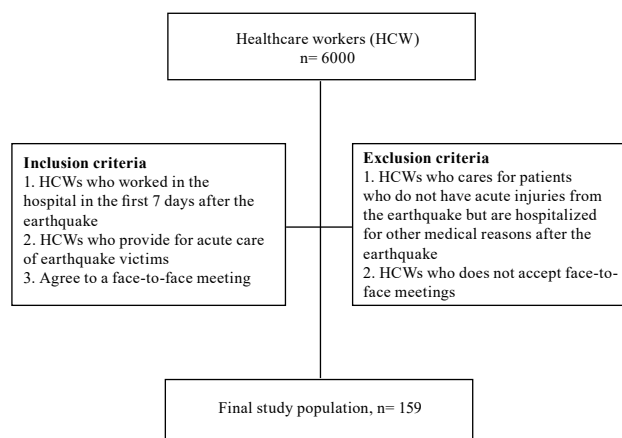


Figure 1. Flow chart of participants included in the study

The population of our study was the HCWs who took an active role after the earthquake in Kayseri City hospital. The sample size was determined using the Stat Calc (EPI INFO 7.2.6.0) program to estimate a single population rate based on the assumptions of a 90% confidence level, a 10% margin of error, and an estimated 20% anxiety and depression. The minimum sample size obtained was 148. Sociodemographic data such as age, gender, education level, and the presence of predictive factors for anxiety and depression, such as the presence of chronic diseases, previous psychiatric disease diagnoses, medication use, and the loss of relatives in the earthquake, were questioned. The study was conducted with a face-to-face questionnaire filled with voluntary participants. Sociodemographic data form, Beck Anxiety Inventory and Beck Depression Inventory were applied to the participants.

Beck Depression Inventory (BDI): BDI is a 21-item

self-report scale that assesses depressive symptoms and attitudes. It provides a 4-point Likert-type measurement. It includes information about the severity of depression. Hisli conducted a reliability and validity study and adapted it into Turkish. In the Beck Depression Inventory, a score of 19 and above are categorized as “mild to severe depression.” In our study, those who scored 17 and above on the Beck Depression Inventory were classified as having depression, and those who scored 0-9 points were categorized as minimal, 10-16 points as mild, 17-29 points as mild, and 30-63 points as severe depression (12).

Beck Anxiety Inventory (BAI): BAI was developed in 1988, and its Turkish validity and reliability were performed by Ulusoy et al. (1998). It is a 4-point Likert-type scale consisting of 21 questions aiming to measure the individual’s anxiety severity. Each question is scored between 0-3. A total score between 8 and 15 points indicates a low level of anxiety, between 16 and 25 points indicates mild level of anxiety, and between 26 and 63 points indicates high level of anxiety (13).

Statistics

In the statistical evaluation of the data obtained from the study, categorical data were expressed as frequency and percentage. The chi-square test was used to analyze categorical data. Binary logistic regression analysis was used to test risk factors for anxiety and depression. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 159 HCWs agreed to participate in our study. Mild anxiety was found in 19.5%, mild anxiety in 17.6%, and severe anxiety in 9.4% of the participants. According to the scores obtained through the BDI scale, 22.6% of the participants had depression, 18.2% had mild depression, and 4.4% had severe depression (Table 1).

Table 1. Distribution of participants according to the Beck Anxiety Inventory and Beck Depression Inventory

	n	%
Presence of anxiety (>7 points)	74	46.5
Anxiety level		
Minimal (0-7 points)	85	53.5
Mild (8- 15 points)	31	19.5
Moderate (16- 25 points)	28	17.6
Severe (26- 63 points)	15	9.4
Presence of depression (\geq 17 points)	36	22.6
Depression level		
Minimal (0-9 points)	77	48.4
Mild (10- 16 points)	46	28.9
Moderate (17- 29 points)	29	18.2
Severe (30- 63 points)	7	4.4
Total	159	100

In our study, when the presence of anxiety and depression was analyzed in terms of gender, age, marital status, occupation, and department of employment, a statistically

significant difference was found between gender groups. Accordingly, the presence of anxiety and depression was higher in female participants than in male participants (p-values were 0.012 and 0.005, respectively) (Table 2).

Table 2. Differences between gender, age, marital status, occupation and work department groups in terms of the presence of anxiety and depression

	Anxiety		p-value	Depression		p-value	Total
	No n (%)	There is n (%)		No n (%)	Yes n (%)		
Gender							
Woman	27 (31.8)	38 (51.4)	0,012	43 (35)	22 (61.1)	0,005	65 (40.9)
Male	58 (68.2)	36 (48.6)		80 (65)	14 (38.9)		94 (59.1)
Age groups							
18- 25	4 (4.7)	4 (5.4)	0,820	5 (4.1)	3 (8.3)	0,204	8 (5)
26- 45	71 (83.5)	59 (79.7)		99 (80.5)	31 (86.1)		130 (81.8)
>45	10 (11.8)	11 (14.9)		19 (15.4)	2 (5.6)		21 (13.2)
Marital status							
Single/ divorced	18 (21.2)	18 (24.3)	0,636	24 (19.5)	12 (33.3)	0,081	36 (22.6)
Married	67 (78.8)	56 (75.7)		99 (80.5)	24 (66.7)		123 (77.4)
Profession							
Doctor	66 (77.6)	49 (66.2)	0,235	89 (72.4)	26 (72.2)	0,442	115 (72.3)
Nurse	9 (10.6)	14 (18.9)		16 (13)	7 (19.4)		23 (14.5)
Other health personnel	10 (11.8)	11 (14.9)		18 (14.6)	3 (8.3)		21 (13.2)
Department worked in							
Emergency	47 (55.3)	38 (51.4)	0,866	68 (55.3)	17 (47.2)	0,431	85 (53.5)
Internal	31 (36.5)	30 (40.5)		44 (38.8)	17 (47.2)		61 (38.4)
Surgery	7 (8.2)	6 (8.1)		11 (8.9)	2 (5.6)		13 (8.2)

In our study, when the answers given by the participants to the questions in terms of the presence of anxiety and depression were analyzed, a statistically significant difference was found in terms of anxiety in those who saw themselves as earthquake victims ($p = 0.002$). A statistically significant difference was found in terms of anxiety and depression in participants who thought that a psychological disorder developed after the earthquake and in participants who received psychiatric support after the earthquake (p -values < 0.001). While anxiety was higher in participants who thought that HCWs were more affected by the earthquake ($p = 0.034$), both anxiety and depression were higher in participants who believed that HCWs should receive psychological support after the earthquake (p -values are 0.01 and 0.004, respectively) (Table 3).

Table 3. Comparison of participants in terms of anxiety and depression according to questions

	Anxiety			Depression			Total
	No n (%)	Yes n (%)	p-value	No n (%)	Yes n (%)	p-value	
History of psychiatric illness							
	10 (11.8)	15 (20.3)	0.142	16 (13)	9 (25)	0.082	25 (15.7)
Psychiatric drug use							
	11 (23.9)	15 (20.3)	0.213	20 (16.3)	6 (16.7)	0.954	26 (16.4)
The department worked on earthquake							
ED	40 (47.1)	29 (39.2)	0.318	54 (43.9)	15 (41.7)	0.812	69 (43.4)
Non-ED departments	45 (47.1)	45 (60.8)		69 (56.1)	21 (58.3)		90 (56.6)
Experiencing material damage in the earthquake							
	9 (10.6)	9 (12.2)	0.755	15 (12.2)	3 (8.3)	0.520	18 (11.3)
Losing a loved one in an earthquake							
	18 (21.2)	18 (24.3)	0.636	24 (19.5)	12 (33.3)	0.081	36 (22.6)
Seeing yourself as an earthquake victim							
	18 (21.2)	33 (44.6)	0.002	40 (32.5)	11 (30.6)	0.824	51 (32.1)
Thinking that a psychological disorder developed after the earthquake							
	4 (4.7)	28 (37.8)	<0.001	15 (12.2)	17 (47.2)	<0.001	32 (20.1)
Receiving psychiatric support after the earthquake							
Psychiatrist	5 (5.9)	30 (40.5)	<0.001	17 (13.8)	18 (50)	<0.001	35 (22)
Thinking that HCWs were more affected by the earthquake							
	59 (69.4)	62 (83.8)	0.034	92 (74.8)	29 (80.6)	0.476	121 (76.1)
Thinking that HCWs should receive psychological support after the earthquake							
	62 (72.9)	66 (51.6)	0.010	93 (75.6)	35 (97.2)	0.004	128 (80.5)

Risk factors for anxiety and depression were analyzed by binary logistic regression analysis. In the binary logistic regression model, the variables that were found to be significant in univariate analyses such as gender, seeing oneself as an earthquake survivor, thinking that a psychological disorder developed after the earthquake, receiving psychiatric support after the earthquake, considering that HCWs were more affected by the earthquake and thinking that HCWs should receive psychological support after the earthquake were included.

In binary logistic regression analysis, considering oneself an earthquake survivor (OR, 2.7; 95% CI, 1.2- 5.9) was associated with anxiety (p= 0.012). Thinking that HCWs should receive psychological support after the earthquake (OR, 8.5; 95% CI, 1.05- 68.9) was associated with depression (p= 0.044) (Table 4).

Table 4. Binary Logistic Regression Analysis of factors affecting anxiety and depression

	Anxiety			Depression		
	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value
Male gender	0.6	0.3- 1.4	0.241	1.8	0.7- 4.2	0.197
Do not see yourself as an earthquake survivor	2.7	1.2- 5.9	0.012	0.6	0.2- 1.5	0.295
Thinking that a psychological disorder developed after the earthquake	2.5	0.5- 13.5	0.276	2.3	0.4- 12.8	0.327
Receiving psychiatric support after the earthquake	4.6	0.9- 21.4	0.051	2.9	0.6- 14.4	0.202
Thinking that HCWs were more affected by the earthquake	1.7	0.7- 4	0.254	0.8	0.3- 2.4	0.756
Thinking that HCWs should receive psychological support after the earthquake	1.8	0.7- 5.2	0.217	8.5	1.05- 68.9	0.044

DISCUSSION

Depression and anxiety disorders are among the most common medical illnesses (14). This is associated with increased utilization of health services (15). Depression and anxiety disorders are comorbid conditions and are frequently found together. Major depression accompanies a large proportion of those diagnosed with generalized anxiety disorder (16). Post-traumatic anxiety and depression are mental health problems often observed among survivors of natural disasters (17).

In our study, anxiety and depression were found to be more prevalent in HCWs than in the general population by the literature, and the prevalence of anxiety and depression in HCWs was 28.9% and 22.6%, respectively. In the general population, the prevalence averages of all diseases mentioned under the name of anxiety disorders in DSM-5 are only around 6-7% (14). This shows that depression and anxiety in HCWs are 2-3 times higher than in the general population. When the studies in the literature are examined, the prevalence of depression and anxiety in HCWs varies between 20% and 50% in various studies (18). This result is compatible with our study. However, some studies are showing that psychological disorders such as anxiety and depression are more common in HCWs after disasters, as well as there are studies claiming the opposite (19).

In our study, post-earthquake anxiety and depression were found to be higher in female HCWs compared to male HCWs, in line with the literature. In a study conducted on HCWs in China after the earthquake, the female gender was found to be a risk factor for anxiety disorder (5). Epidemiologic studies on depression and anxiety in the literature have shown that the frequency of depression in women is two times higher than in men in the general population (14). Similar to the general population, depression and anxiety rates were found to be higher in female HCWs compared to male HCWs in situations that were not related to a disaster, such as earthquakes (18).

Various studies have found a link between older age, length of service, and the development of post-disaster depression and anxiety. After the Chi-Chi earthquake in Taiwan, post-traumatic disorders and psychiatric disorders were observed more frequently in rescuers who were older and worked longer (20). In our study, being older was not associated with the development of depression and anxiety.

In parallel with the results obtained from studies examining the relationship between marital status and the development of post-disaster depression and anxiety, we found that marital status did not affect the development of post-disaster depression and anxiety in our study (4,5). However, studies in the opposite direction were also available in the literature (21).

Looking at the literature, we could not find any studies like our study that examined the departments that worked in the hospital after the disaster separately and examined the effect of the department of work on the development of post-disaster depression and anxiety. However, we think that it is expected that HCWs working in emergency service departments or surgical departments are more exposed to challenging factors for the development of depression and anxiety. Although they did not examine the development of depression and anxiety in the post-disaster period, according to the literature examining the relationship between the departments worked in the hospital. The frequency of depression, anxiety, and burnout, frequency of depression, anxiety, and burnout was found to be higher, especially in healthcare personnel working in the emergency department compared to other departments (7,8). We examined the relationship between the department of work and the frequency of post-disaster depression and anxiety development, but we could not reveal the existence of such a relationship. One possible and most important reason for this situation is that all HCWs, regardless of internal or surgical branches, treated and cared for earthquake victims with extraordinary effort and devotion.

There have also been studies examining the relationship between the development of post-earthquake depression and anxiety and healthcare professional groups. In one of these studies, a higher frequency of anxiety and burnout was observed in physicians after the L'Aquila earthquake that occurred in Italy in 2009 (4). In other studies, no difference was observed between physicians and nurses in terms of the frequency of anxiety. Still, the frequency of anxiety was found to be higher compared to other healthcare professionals (22). In our study, there was no difference between healthcare professional groups (such as physicians, nurses, health officers, and paramedics) in terms of depression and anxiety. We believe that the most important reason for this situation is that all health professional groups undertook the treatment and care

of earthquake victims together after the disaster, as mentioned above.

Due to the expectation of professional resilience in HCWs, they may be hesitant to seek help for anxiety and depression after a disaster. Indeed, studies support this view in the literature (23). In our research, we found that the frequency of anxiety increased in participants who considered themselves earthquake survivors. This shows us the importance of providing psychological help to HCWs who have experienced the earthquake and developed problems such as anxiety and depression but who hesitate to seek help due to the expectation mentioned above, regardless of the expectation of professional resilience. As a matter of fact, in our study, seeing oneself as an earthquake survivor was associated with anxiety. It can be facilitated for earthquake survivors who hesitate to express themselves due to this resilience expectation to access psychological help through studies such as our study. In this direction, after the Sichuan earthquake in China, detailed studies were conducted on the mental health of HCWs affected by the earthquake at the Institute of Psychology within the Chinese Academy of Science, and strategies to improve the mental health of HCWs affected by the earthquake were put forward (5).

In our study, anxiety was higher in participants who thought that HCWs were more affected by the earthquake. In comparison, both anxiety and depression were higher in participants who believed that HCWs should receive psychological support after the earthquake. These results support the literature indicating that anxiety and depression develop more in HCWs after disasters such as earthquakes (4,24).

In our study, we found that the frequency of anxiety and depression increased in participants who thought that they developed a psychological disorder after the earthquake and in participants who received psychological support after the earthquake. In fact, in our study, believing that HCWs should receive psychological support after the earthquake was found to be a risk factor for the development of depression. This consistently supports that those who need psychological support are more prone to depression. Therefore, it would be beneficial to monitor HCWs' mental and physical well-being continuously, examine whether they need psychological help in this regard, and follow up continuously within the scope of preventive measures before a problem such as an earthquake disaster occurs.

Limitations

The most important limitation of our study is that it was conducted in a region with less damage from the earthquake. However, conducting a study with HCWs during the earthquake was impossible because of the intense working conditions in places with high

destruction, difficulties in reaching people, and people's reluctance to participate. Another limitation of our study is that the participants were evaluated only on a scale, and a mental health specialist conducted no clinical interview. In addition, the lack of comparison with a control group, such as non-HCWs living in the same region or HCWs working in a more remote area where the earthquake was not felt, may be considered a limitation of our study.

Conclusion

Disasters such as earthquakes are essential events on a regional or global scale that affect a whole society physically, socially, and mentally. Such disasters have a significant impact on people's mental health. Many studies have shown that HCWs, who are already more likely to suffer from anxiety and depression due to occupational factors than the general population, are mentally affected by these disasters at least as much or even more than the rest of society, despite the expectation of occupational resilience. However, despite this situation, delivering psychological support to HCWs is often delayed. Therefore, strategies should be developed to protect and improve HCWs' mental health before and after disasters such as earthquakes, even if they do not request it.

Ethics Committee Approval: The Kayseri City Hospital Institutional Ethics Board approved the study (Approval number: 841, decision date: 23.05.2024)

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has no financial support.

Acknowledgment: None.

Author contributions: Mebrure Beyza Gökçek and İrfan Gökçek conceived the manuscript, oversaw the data collection, and conducted the analyses. İbrahim Toker and Aysin Kılınc Toket wrote the manuscript. Naciye Hocaoglu participated in the study design, data analyses, and interpretations and critically revised the manuscript. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. All authors have participated sufficiently in the work and agreed to be accountable for all aspects.

REFERENCES

- 06 ŞUBAT 2023 Mw=7.6 EKİNÖZÜ KAHRAMANMARAŞ DEPREMİ - B.Ü. KRDAE Bölgesel Deprem-Tsunami İzleme ve Değerlendirme Merkezi. 2023; Available from: <http://www.koeri.boun.edu.tr/sismo/2/06-subat-2023-ml7-5-ekinozu-kahramanmaras-depremi/>
- 06 ŞUBAT 2023 Mw=7.7 SOFALACA ŞEHİTKAMİL GAZİANTEP DEPREMİ - B.Ü. KRDAE Bölgesel Deprem-Tsunami İzleme ve Değerlendirme Merkezi. 2023; Available from: <http://www.koeri.boun.edu.tr/sismo/2/06-subat-2023-ml7-4-sofalaca-sehitkamil-gaziantep-depremi/>
- Bilici R, Tufan E, Turhan L, Uğurlu GK, Tan S, Kaşan T. Deprem sonrasında bireylerin anksiyete düzeyleri ve etkileyen faktörler: Elazığ merkezli bir ön çalışma. *Fırat Tıp Derg.* 2013 Feb 1;18(1):15–19.
- Mattei A, Fiasca F, Mazzei M, Necozone S, Bianchini V. Stress and Burnout in Health-Care Workers after the 2009 L'Aquila Earthquake: A Cross-Sectional Observational Study. *Front Psychiatry.* 2017;8:98.
- Wang L, Zhang J, Zhou M, Shi Z, Liu P. Symptoms of posttraumatic stress disorder among health care workers in earthquake-affected areas in southwest China. *Psychol Rep.* 2010 Apr;106(2):555–561.
- Kılıç C, İnci F. Acil tıp çalışanlarında travmatik stres: yaş ve eğitim koruyucu etkisi. *Türk Psikiyatri Derg.* 2015;26(4):236–241.
- Sterud T, Ekeberg Ø, Hem E. Health status in the ambulance services: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2006 Jul 3;6:82.
- McAllister M, McKinnon J. The importance of teaching and learning resilience in the health disciplines: a critical review of the literature. *Nurse Educ Today.* 2009 May;29(4):371–379.
- Berger W, Coutinho ESF, Figueira I, Marques-Portella C, Luz MP, Neylan TC, et al. Rescuers at risk: a systematic review and meta-regression analysis of the worldwide current prevalence and correlates of PTSD in rescue workers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012 Jun;47(6):1001–1011.
- Sehlikoğlu Ş, Yılmaz Karaman IG, Yastıbaş Kaçar C, Canakci ME. Earthquake and mental health of healthcare workers: A systematic review. *Turk J Clin Psychiatry.* 2023;26(4):309–318.
- McVicar A. Workplace stress in nursing: a literature review. *J Adv Nurs.* 2003 Dec;44(6):633–642.
- Hisli N. Validity and reliability of the beck depression inventory for university students. *Psikol Derg.* 1989;7(23):3–13.
- Ulusoy M, hisli sahin N, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *J Cogn Psychother Int Q.* 1998 Jan 1;12.
- Kafes AY. Depresyon ve anksiyete bozuklukları üzerine bir bakış. *Humanist Perspect.* 2021 Feb 22;3(1):186–194.
- Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 8:24–34.
- Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry.* 2017 May 1;74(5):465–475.
- Başoğlu M, Kiliç C, Salcioğlu E, Livanou M. Prevalence of posttraumatic stress disorder and comorbid depression in earthquake survivors in Turkey: an epidemiological study. *J Trauma Stress.* 2004 Apr;17(2):133–141.
- Geng HM, Chuang DM, Yang F, Yang Y, Liu WM, Liu LH, et al. Prevalence and determinants of depression in caregivers of cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(39):e11863.
- James LE, Noel JR, Roche Jean Pierre YM. A mixed-methods assessment of the experiences of lay mental health workers in postearthquake Haiti. *Am J Orthopsychiatry.* 2014 Mar;84(2):152–163.
- Chang CM, Lee LC, Connor KM, Davidson JRT, Lai TJ. Modification effects of coping on post-traumatic morbidity among earthquake rescuers. *Psychiatry Res.* 2008 Mar 15;158(2):164–171.
- Cansel N, Ucuz İ. Post-traumatic stress and associated factors among healthcare workers in the early stage following the 2020 Malatya-Elazığ earthquake. *Konuralp Med J.* 2022 Mar 14;14(1):81–91.
- Guveli H, Anuk D, Ofraz S, Guveli ME, Yildirim NK, Ozkan M, et al. Oncology staff: burnout, job satisfaction and coping with stress. *Psychooncology.* 2015 Aug;24(8):926–931.
- Daly ES, Gulliver SB, Zimering RT, Knight J, Kamholz BW, Morrisette SB. Disaster mental health workers responding to Ground Zero: one year later. *J Trauma Stress.* 2008 Apr;21(2):227–230.
- Suzuki Y, Fukasawa M, Obara A, Kim Y. Burnout among public

servants after the Great East Japan Earthquake: decomposing the construct aftermath of disaster. *J Occup Health*. 2017 Mar 20;59(2):156–164.



Purple Urine Bag Syndrome Mor İdrar Torbası Sendromu

İD Sümeyra Koyuncu¹, İD Hafize Nur Keklik¹, İD Nazmiye Serap Biçer²

¹ University of Health Sciences, Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Kayseri, Türkiye

² Kayseri City Hospital, Department of Internal Medicine, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Purple bladder syndrome is a rare condition. It usually occurs in older women with urinary catheters and is associated with urinary tract infection. Although not clinically significant; it can be threatening for patients. In this article, we aimed to present a case which includes a having both chronic renal failure and purple urine in order to make the issue clearer.

Keywords: Chronic kidney disease, purple urine bag syndrome, urinary catheter, urinary tract infection

ÖZET

Mor idrar torbası sendromu nadir görülen bir durumdur. Genellikle idrar sondası olan yaşlı kadınlarda görülür ve idrar yolu enfeksiyonuyla ilişkilidir. Klinik olarak anlamlı olmasa da; hastalar için korkutucu olabilir. Bu yazıda konunun daha net anlaşılması amacıyla hem kronik böbrek yetmezliği olan hem de mor idrarlı bir hastayı içeren bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: İdrar sondası, idrar yolu enfeksiyonu, kronik böbrek hastalığı, mor idrar torbası sendromu

INTRODUCTION

Purple bladder syndrome (PUBS) is very rare and was first described in 1978. It has usually seen in older women with chronic constipation, indwelling urinary catheterization, and purple coloration of the urine as a result of the production of indigo (blue) and indirubin (red) pigments due to bacterial colonization in the urinary catheter. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Morganelli morganii*, *Citrobacter spp.*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, group B streptococci and *Enterococcus spp.* are bacterial species commonly isolated in patients (1,2).

Indole deamination of dietary tryptophan by bacteria in the intestinal microbiota plays a role in the pathogenesis of PUBS. Indoxyl sulfate secreted into the urine is converted to indoxy by the bacteria colonized in the urinary catheter by the enzymes sulfatase and phosphatase. The oxidation of indoxylin produces indigo (blue) and indirubin (red)

pigments. When these pigments come into contact with a plastic catheter, they produce a purple color in the bladder (3). Alkaline urine accelerates development.

Mor bladder syndrome is not observed in every urinary tract infection due to factors such as the type and severity of the infection, individual variations, and the characteristics of the urine.

Although it is not clinically threatening, it is a discomfortable situation for the patient's relatives. We presented purple bladder syndrome in a patient with chronic renal failure.

CASE REPORT

A 57-year-old female patient applied to the emergency department with the complaints of nausea, vomiting and dyspnea. She was followed up with heart failure, hypertension, operated ovarian cancer and stage 4 chronic kidney disease.

Corresponding Author: Sümeyra Koyuncu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri, Türkiye **Email:** sumeyraozberk@hotmail.com
Cite this article as: Koyuncu S, Keklik NH, Biçer NS. Purple Urine Bag Syndrome. JAMER 2024;9(3)121-123.

Geliş Tarihi: 19.05.2024
Kabul Tarihi: 26.09.2024
Online Yayın : 31.12.2024

In the examinations of the patient, it was determined that she had acidosis and passed into end-stage renal failure. Hemodialysis treatment was started by inserting a jugular catheter. An urinary catheter was inserted in the patient due to immobilization.

Her white blood cell count was 7.26, hemoglobin level was 11.4 g/dL, platelets 279,000, her serum creatinine level was 5,31 mg/dL, her blood urea nitrogen level was 86 mg/dL, sodium level was 130 and potassium level was 4.1 mmol/L. The patient had no history of medication or food intake that could alter the color of the urine.

On the 5th day of her hospitalization, purple color was detected in the urinary bladder of the patient (Fig. 1). The drugs she used were reviewed. Her clinical condition was stable, and no fever was present.

In urine tests, hemoglobin: negative, pH: 8, leukocyte count: 5/HPF, erythrocyte count: 4/HPF, bacteria: 1636/HPF.

Empirical ciprofloxacin treatment was given to the patient. *Escherichia coli* 100,000 CFU/ml growth was observed in the urine culture. The urinary catheter was removed. The patient's urine color returned to normal and responded to treatment (Fig 2).

DISCUSSION

PUBS is a very rare syndrome. This syndrome is a benign condition. When the bacterial infection is resolved and the urine is acidified, the urine returns to its normal color.

In our patient, the color of the urine was normalized with the treatment of infection and removal of the catheter.

Numerous factors; especially advanced age, female gender, constipation, dementia, end-stage renal disease, dehydration, chronic catheterization, use of polyvinyl chloride urinary catheter or bag, recurrent UTI, high bacterial count in the urine and alkaline urine have been associated with purple discoloration of the urine (4).

This syndrome has also been observed in patients who had previously undergone dialysis. Decreased glomerular filtration rate in chronic kidney disease (CKD) results in higher serum and urine concentrations of indican (5). Indican removal is limited, especially in CKD patients on hemodialysis, as it is highly bound to albumin. As a result, the serum indoxyl sulfate concentration is further increased (6,7).

Conclusion

Purple urine bag syndrome (PUBS) is rare but can occur in patients with indwelling urinary catheters and impaired



Figure 1. Purple urine bag



Figure 2. Normal urine

kidney function. Although not clinically severe, it can cause discomfort. Effective management involves treating the infection and removing the catheter, which usually resolves the condition. Early diagnosis and appropriate management are essential for improving patient comfort and care outcomes.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the subject for the publication of the study.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest in this study.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution or organization for this study.

REFERENCES

1. Khan F, Chaudhry MA, Qureshi N, Cowley B. Purple urine bag syndrome: An alarming hue? A brief review of the literature. *Int J Nephrol* 2011;2011:419213.
2. Kalsi DS, Ward J, Lee R, Handa A. Purple urine bag syndrome: a rare spot diagnosis. *Dis Markers* 2017;2017:9131872.
3. Worku DA. Purple urine bag syndrome: an unusual but important manifestation of urinary tract infection. Case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep* 2019; 7:2050313x18823105.
4. Sabanis N, Paschou E, Papanikolaou P, Zagkotsis G. Purple Urine bag syndrome: More than eyes can see. *Curr Urol*.2019;13(3):125-132.
5. Niwa T, Takeda N, Tatematsu A, Maeda K. Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serum as demonstrated by internal-surface re-versed-phase liquid chromatography. *Clin Chem*. 1988;34(11):2264–2267.
6. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934–1943.
7. Kocoglu H, Yildirim B, Okuturlar Y, Hursitoglu M, Harmankaya O. Purple urine bag syndrome in a male patient with chronic hemodialysis. *Balkan Med J* 2016;33(6):717-718.



Öksürük ve Efor Dispnesi Olan Hastada Kardiyak Tutulumlu Hipereozinofilik Sendrom Tanısı Diagnosis of Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement in a Patient with Cough and Exertional Dyspnea

Ayşe Büşra Özkan¹, Muhammet Kızmaz¹, Ali Ramazan Benli¹, Esra Yıldızhan²

¹ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Kayseri, Türkiye

² Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Hipereozinofilik sendrom (HES) periferik kanda eozinofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu ve eozinofiliye sebep olabilecek parazitik, allerjik ve diğer ikincil bir sebebin ortaya konmadığı, multiorgan tutulumları ile seyreden heterojen bir hastalık spektrumunu tanımlar. HES başta cilt, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini tutan çoklu organ hasarına ve işlev bozukluğuna neden olabilir. Kardiyak tutulum ise yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir. Bu yazıda, öksürük ve efor dispnesi ile başvuran ve yapılan değerlendirmede kardiyak tutulumlu HES tanısı alan, tam kan sayımında eozinofilisi olan bir olgu literatürde yer alan bilgiler eşliğinde sunulmaktadır.

Keywords: Hipereozinofilik sendrom, eozinofili, eozinofilik miyokardit

ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome (HES) defines a heterogeneous disease spectrum with multiorgan involvement, in which the eosinophil count in the peripheral blood is above $1500/\text{mm}^3$ and any parasitic, allergic and other secondary cause that may cause eosinophilia cannot be identified. HES can cause multi-organ damage and dysfunction, primarily involving the skin, heart, lungs, gastrointestinal tract, and nervous system. Cardiac involvement is a cause of high morbidity and mortality. In this article, a case with peripheral eosinophilia who presented with cough and exertional dyspnea and was diagnosed with HES with cardiac involvement in the evaluation is presented in the light of the literature.

Anahtar Kelimeler: Hypereosinophilic syndrome, eozinofili, eozinofilik miyokardit

GİRİŞ

Hipereozinofilik sendrom (HES) periferik kanda eozinofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu ve ikincil bir sebebin ortaya konmadığı çoklu organ tutulumları ile seyreden heterojen bir hastalık spektrumunu tanımlar (1). HES oldukça nadir bir hastalık olup gerçek insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Amerika'da Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanında HES'li hastaları tanımlamak için klinisyenlerin eozinofili kodlamasını kullandığı bir çalışmada, tahmini prevalans 100.000'de 0,36 ila 6,3 arasında bildirilmiştir (2). HES'te erken tanı ve tedavi ile 5 yıllık sağkalım %80, 10 yıllık sağkalım %42'dir. HES başta cilt, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini tutan çoklu organ hasarına/işlev bozukluğuna neden olabilir. Son organ tutulumu olarak da %60 oranında tespit edilebilen kardiyak

tutulum, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (2).

Bu olguda genel serviste takip edilen öksürük ve efor dispnesi ile mükerrer başvurusu olan, "kardiyak tutulumlu HES" olgusu sunulmuştur.

OLGU

45 yaşında erkek hasta, bir yıldır olan nefes darlığı, öksürük ve efor dispnesi şikayeti ile aile hekimliği polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesi ve vital bulguları normal sınırlar içinde idi. Özgeçmişinde bir yıl önce astım tanısı aldığı öğrenildi. Astım tedavisi için beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat ve montelukast sodyum kullanıyordu. Soy geçmişinde; anne, teyzede tanıları bilinmeyen kardiyak öykü ve dayıda ani kardiyak

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ayşe Büşra Özkan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri, Türkiye **Email:** aysebusozkan@gmail.com
Cite this article as: Özkan AB, Kızmaz M, Benli AR, Yıldızhan E. Diagnosis of Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement in a Patient with Cough and Exertional Dyspnea. JAMER 2024;9(3)124-126.

Geliş Tarihi: 05.11.2023
Kabul Tarihi: 06.12.2024
Online Yayın : 31.12.2024

ölüm mevcut olduğu ve dayısı kırklı yaşlarda bilinmeyen bir sebepten dolayı vefat ettiği öğrenildi. Başvuru esnasında kan değerleri; white blood cell (WBC): 6100/mm³, hemoglobin:12.6 g/dL, platelet:187.000/mm³, eozinofil 12.000/mm³, sedimantasyon: 50 mm/h, C-Reaktif Protein (CRP): 48 mg/L, Troponin T: 300 ng/L, pro Brain Natriüretik Peptid (pro BNP): 2598 ng/L, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal, elektrokardiyografisi (EKG) ise normal sinüs ritminde idi. Hastanın geçmiş laboratuvar sonuçları ve epikrizleri “E-nabız” sisteminden incelendi. Yaklaşık 3 aydır Troponin T değerinin 400 ila 600 ng/L arasındaki seviyelerde olduğu, kardiyoloji tarafından iki kez koroner anjiyografi yapıldığı, koroner arterlerinin normal olduğu ve taburcu edildiği görüldü. Geçmiş laboratuvar değerlerinde hipereozinofilisinin yaklaşık 14 aydır var olduğu ancak bu konuda ileri tetkik yapılmadığı görüldü. Hasta ileri tetkik ve araştırma amacıyla genel servise yatırıldı. Ekokardiyografi bulgularında; ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45, kalp duvar kalınlıkları artmış, minimal mitral yetmezliği mevcut idi. Periferik yaymasında eozinofili izlendi, blast veya atipik hücre görülmedi. Abdomen incelemesinde batın ultrasonografisi normal ve gaitada parazit görülmedi. Hasta klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre kardiyak tutulumlu HES olabileceği değerlendirilerek hastaya prednisolon 100 mg/gün başlandı. Tedavinin 3. gününde eozinofil: 1560/mm³, troponin T: 90 ng/L, pro BNP:1502 ng/L, CRP: 16 mg/L olması üzerine prednisolon dozu 60 mg/gün’e düşüldü. Hastanın 9. günde troponin T değeri 0,8 ng/L’e, eozinofil sayısı 1760/mm³e geriledi. Kemik iliği biyopsisi ile alınan numune, FGFR1, 5q42-q33 PDGFRB, FIP1L1/CHIC2/PDGFRB (4q12 delesyon), Calreticulin gen mut, JAK-2 mutasyonu çalışılması için genetik laboratuvarına gönderildi. Metilprednisolon 96 mg tablet ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrolünde hastanın şikayetleri çoğunlukla gerilemiş ve efor kapasitesi artmıştı. Yapılan ekokardiyografide EF: %50, minimal mitral yetmezliği ve duvar kalınlıkları devam etmekte ve ek olarak ventrikül içinde trombus gözlenmişti. Kardiyak tutulumun trombotik evresi olabileceği düşünülerek hastanın tedavisine 5 mg varfarin eklendi ve International Normalized Ratio (INR) 2-3 aralığında olacak şekilde doz titrasyonu yapıldı. Hastanın 1. ay kontrolünde intrakardiyak trombus kaybolmuştu. Hasta 48 mg/gün metilprednisolon tedavisi ile klinik açıdan stabil seyretti ve kontrolünde troponin: 15 ng/L, eozinofil sayısı: 7000 /mm³ olarak geldi.

Tedavinin yaklaşık 4. ayında genetik testler sonuçlandı. Genetik incelemede; FIP1L1/CHIC2/PDGFRB (4q12 delesyon) geni açısından hücrelerin %42’inde 4q12 delesyonu saptandı. Diğer incelenen gen testleri normal olup 5q42-q33 PDGFRB geninde normal hibridizasyon paterni gözlemlendi ve calreticulin gen mutasyonu yoktu. BCR-ABL füzyon geni ve JAK-2 mutasyonu bulunmadı. Hastanın uzun dönem takibi açısından metilprednisolon

dozu kademeli olarak düşürülerek kesildi ve yerine hematoloji tarafından 1*100 mg/gün imatinib tedavisi başlandı. Tedaviye 1*100 mg/gün imatinib, 5 mg nebivolol ve 5 mg varfarin ile devam edildi. Hastanın 6. ay kardiyoloji kontrolünde EF %55, minimal mitral yetmezliği devam etmekte idi. Ancak duvar kalınlıkları normal olarak tespit edildi ve intrakardiyak trombus gözlenmemesi üzerine varfarin tedavisi kesildi. Ailesel HES olabileceği düşünülerek aile bireylerinden yapılan kan testlerinde eozinofili saptanmadı.

TARTIŞMA

Nadir hastalıkların klinik pratikte göz önünde bulundurulması ve mükerrer başvurularda akla getirilmesi gerekmektedir. Bu olgu ile geçmeyen göğüs ağrısı bulunan ve kardiyak enzimleri yüksek seyreden nadir bir hastalık olan kardiyak tutulumlu HES tanısı alan hastanın tanı ve tedavi süreci ortaya konmuştur. HES’in kardiyak tutulumunun kesin tanısı endomyokardiyal biyopsi ile konur ancak tanı koymak için endomyokardiyal biyopsi yöntemi klinikte kullanılması oldukça sınırlıdır. Bu açıdan hastalık, laboratuvar ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile belirlenir. HES tanısı koyulurken dikkat edilmesi gereken en önemli husus, hipereozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanmasıdır. HES’te kardiyak tutulum varlığı kardiyak enzimlerin yükseldiği ve fonksiyonunun azalması şeklinde görülebilir. EKG normal olabilir veya nonspesifik değişiklikler gözlemlenebilir. Ekokardiyografide ise nekrotik evrede EF etkilenebilir ve miyokarda kalınlaşma olabilir. Trombotik evrede ise ventriküllerde veya apekte trombus izlenebilir. Bu durumlar hipertrofik kardiyomiyopati veya duvar hareketlerinde kısıtlanma ile karışabilir. Ayrıcı tanı için kontrastlı görüntülemeler veya kardiyak manyetik rezonanstan (MR) faydalanılabilir. Noninvazif görüntüleme yöntemlerine rağmen endomyokardiyal biyopsi tanıda altın standarttır (3). Bizim vakamızda bir yılı aşkın süredir hipereozinofilisinin olması, son iki ayda yapılan iki koroner anjiyografinin normal olması, EF’sinin düşük olması, kalp duvarlarının hafif kalın olması ve metilprednisolon tedavisine dramatik bir cevap vermesi ile klinik olarak kardiyak tutulumlu HES olarak değerlendirildi. Kardiyak tutulum eozinofilik miyokardit, endomyokardiyal fibrozis, kapak harabiyeti ve trombus şeklinde olabilir ve eozinofili derecesi ile korele değildir (4). Kardiyak tutulum; akut nekrotik, trombotik ve fibrotik olmak üzere 3 evreye ayrılır. Üçüncü evre geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle HES düşünülen olgularda sağkalım oranını artırabilmek için son organ hasarı oluşumundan önce tanı ve tedavi süreci hızlı yürütülmelidir. Tanı gecikirse sağ-sol kalp yetmezliği gelişebilir (5). Hastamız tanı anında EF %45 idi, hafif mitral yetmezliği, hafif duvar kalınlığı vardı. Kontrollerinde EF %50-55 idi. Duvar kalınlıkları normal, hafif mitral yetmezliği sebat etti. Apekte trombus gelişmesi üzerine antitrombotik tedavi ile trombus kayboldu. Hastanın takiplerinde troponin değerleri yükselmedi. HES olgularında bildirilen en yaygın kromozomal sapma, Fip1

benzeri (FIP1L1) ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü alfan (PDGFRA) FIP1L1-PDGFR füzyonunu oluşturan 4q12 kromozomunun interstisyel silinmesidir. Ortaya çıkan protein, FIP1L1-PDGFR, konstitütif tirozin kinaz aktivitesi gösterir (6). HES kriterlerini karşılayan hastalarda FIP1L1 - PDGFRA prevalansının yüzde 10 ila 14 arasında olduğu tahmin edilmektedir ancak bu kesin değildir (7). Bizim hastamızda da 4q12 delesyonu mevcut idi.

Bazı HES varyantları, PDGFRA ve trombosit türevli büyüme faktörü beta (PDGFRB) genindeki anormallikler ile ilişkili olanlar neredeyse sadece erkeklerde görülürken, diğerleri lenfositik varyant HES ve etiyojisi bilinmeyen HES cinsiyetler arasında eşit olarak dağılmış görünmektedir (7). Bizim vakamızın da erkek olması ve 4q12 delesyonu olması bu bilgiyi desteklemektedir.

Eozinofilik miyokardit, HES'li hastalar arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (7). PDGFRA ile ilişkili HES, yeterli tedavi olmadığında potansiyel olarak ölümcül kardiyak tutulum insidansında artışa sahiptir. Bununla birlikte, kardiyak tutulum, FIP1L1-PDGFR füzyonu olan hastalarda daha yaygın görünmektedir (6). Bizim hastamızda FIP1L1-PDGFR füzyonu ve kardiyak tutulum mevcuttu.

HES' in otozomal dominant geçişi bildirilmiştir. Literatüre bakıldığında; yurtdışında yapılmış bir çalışmada, aile üyelerinde eozinofili doğumdan itibaren başladığı ve çoğu aile üyesinin asemptomatik kaldığı ancak birkaç kişide ölümcül endomiyokardiyal fibroze ilerleme meydana geldiği ve bununla ilişkili gen, kromozom 5q31-33 ile eşlendiği gösterilmiştir (8). Başka bir çalışmada ise, bir ailede IL-4 veya IL-13' ün yokluğunda IL-5 üretimi artmış olduğu gözlenmiştir (9). Ailesel formlar, eozinofilik özofajit ve eozinofilik fasiit dahil olmak üzere birkaç tek organlı HES varyantında da mevcuttur ve klinik sunumda sporadik formlardan farklı görünmemektedir (10). Bizim olgumuzun dayısında erken yaşta sebebi bilinmeyen ani ölüm mevcuttu ancak bu ölümün HES sebebi ile olup olmadığını bilinememektedir. Mevcut hali ile ailesel olduğunu destekleyecek somut bir veri bulunmamıştır.

Sonuç

Aile hekimliği geniş bir alanı kapsadığı için nadir görülen hastalıklar açısından da bilinçli olunmalı ve aile hekiminin farkındalığı yüksek olmalıdır. HES nadir görülse de morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından hastalığı erken tanımak, erken dönemde tedaviye başlamak önemlidir. Mevcut olgumuzun 14 ay gibi bir sürede göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, kardiyojji, acil tıp, aile hekimliği gibi bölümlere mükerrer muayeneleri mevcuttur. Geçmiş değerlerine bakınca bu muayenelerde son bir yıl içinde tamamında eozinofil değerlerinin yüksek

olduğu görülmektedir. HES geniş bir yelpazede klinik verebildiği için bu olguda farklı kliniklerde farklı ön tanımlar ile tetkik edilmiştir. Her hastada olduğu gibi bütüncül değerlendirmenin önemi, bu vaka üzerinden bir kez daha vurgulanmıştır.

Yazılı onam: Hastadan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Helbig G, Kyrz-Krzemień S. Diagnostic and therapeutic management in patients with hypereosinophilic syndromes. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(1-2):44-52.
2. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010;126(1):179-181.
3. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart.* 2016;102(2):100-106.
4. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(2):158-170.
5. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):457-475.
6. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFR-associated chronic eosinophilic leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(5):e1-9.
7. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1319-25.e3.
8. Rioux JD, Stone VA, Daly MJ, Cargill M, Green T, Nguyen H, et al. Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33. *Am J Hum Genet.* 1998;63(4):1086-1094.
9. Prakash Babu S, Chen Y-YK, Bonne-Annee S, Yang J, Maric I, Myers TG, et al. Dysregulation of interleukin 5 expression in familial eosinophilia. *Allergy.* 2017;72(9):1338-1345.
10. Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6(6):621-629.



Beslenme ve Beyin: Gıda Katkı Maddelerinin Ruh Sağlığı Üzerindeki Potansiyel Rolü Nutrition and the Brain: The Potential Role of Food Additives on Mental Health

Doğançan Sönmez¹

¹ Rize Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye

Kötü beslenme alışkanlığı psikiyatrik bozukluklar için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Tarihsel olarak, kötü beslenme alışkanlığı zihinsel bozukluklarla olan ilişkileri büyük ölçüde depresyona odaklanmıştır. Gıda katkı maddeleri ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki, son zamanlarda giderek artan bir araştırma alanıdır. Bazı çalışmalar, katkı maddelerinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Bu bağlamda, gıda katkı maddeleri olarak kullanılan sentetik kimyasalların sağlık üzerindeki olumsuz etkileri incelenmektedir. Özellikle, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve davranış sorunları gibi belirtilerle ilişkilendirilen bazı katkı maddelerinin zararlı etkileri üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilen spesifik gıda katkı maddeleri arasında yapay gıda renklendiricileri ve çocuklarda hiperaktivite artışıyla ilişkilendirilen sodyum benzoat gibi koruyucular yer alıyor (1). Ayrıca, aşırı işlenmiş gıdaların tüketimiyle gıda katkı maddelerinin alımı artmaktadır. Bu durum, artan depresif ve anksiyete belirtileri ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle akrilamid içerebilen yüksek düzeyde kızarmış yiyeceklerin tüketimi, artan anksiyete ve depresyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (2). Diğer endişe verici katkı maddeleri arasında teratojenik etkilere ve diğer sağlık sorunlarına sahip olduğu öne sürülen aspartam, tartrazin, karragen ve potasyum benzoat yer alır. Azo boyası içeren yapay gıda renklendiricilerinin çocuklarda davranış bozukluğuna neden olduğu da gösterilmiştir ve nörotoksik özelliklere sahiptir. Yapay bir tatlandırıcı olan aspartam, beyindeki fenilalanin ve aspartik asit düzeylerini yükseltmektedir; bu da dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezini ve salınmasını engellemektedir.

Bu nörotransmitterler, nörofizyolojik aktivitenin bilinen

düzenleyicileridir ve bunların bozulması davranışsal ve bilişsel sorunlara yol açabilir. Aspartam ayrıca plazma kortizol düzeylerini yükselterek ve aşırı serbest radikallerin üretilmesine neden olarak kimyasal bir stres etkeni olarak da görev yapar; bu da beyin oksidatif strese karşı duyarlılığını artırabilir ve nöropsikiyatrik sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir (3). Çin tuzu olarak bilinen monosodyum glutamat tüketimi somatik semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Diyetle monosodyum glutamat kısıtlamasının bazı bireylerde ağrı ve diğer semptomları azalttığı bulunmuştur (4). Ayrıca, gıda katkı maddeleri bağırsak mikrobiyotasının içeriğini ve mikrobiyal metabolitleri değiştirerek mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini boyunca biliş ve davranış potansiyel olarak etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotasının psikiyatrik bozuklukları modüle etmedeki rolü vurgulanmıştır; probiyotik ve prebiyotik takviyeleri potansiyel olarak psikiyatrik semptomları hafiflettiği belirtilmektedir (5). Beslenme ve ruh sağlığı arasındaki ilişki karmaşıktır ve birçok faktörü içerir. Ancak, sağlıklı bir beslenme planı ve doğal, işlenmemiş gıdaların tercih edilmesi, genel sağlık ve ruh sağlığı için önemlidir. Beslenme alışkanlıklarının iyileştirilmesi ve gıda katkı maddelerinin bilinçli bir şekilde tüketilmesi, bireylerin zihinsel ve duygusal refahlarını desteklemeye yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9598):1560-1567.
- Wang A, Wan X, Zhuang P, Jia W, Ao Y, Liu X, et al. High fried food consumption impacts anxiety and depression due to lipid metabolism disturbance and neuroinflammation. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Doğançan Sönmez, Rize Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye **Email:** dogancansonmezz@gmail.com
Cite this article as: Sönmez D. Nutrition and the Brain: The Potential Role of Food Additives on Mental Health. *JAMER* 2024;9(3):127-128.

Geliş Tarihi: 29.04.2024
Kabul Tarihi: 11.12.2024
Online Yayın : 31.12.2024

- 2023;120(18):e2221097120.
3. Warner JO. Artificial food additives: hazardous to long-term health? *Arch Dis Child*. 2024 Oct 18;109(11):882-885.
 4. Kraal AZ, Arvanitis NR, Jaeger AP, Ellingrod VL. Could dietary glutamate play a role in psychiatric distress? *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):13-19.
 5. Toader C, Dobrin N, Costea D, Glavan LA, Covache-Busuioc RA, Dumitrascu DI, et al. Mind, mood and microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(6):33-40.

Yazarlara Bilgi

GENEL BİLGİLER

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER): Kayseri Şehir Hastanesi'nin tümüyle elektronik ve ücretsiz, senede 3 kez yayımlanan süreli ve bilimsel yayın organıdır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Bütün tıp ve ilgili sağlık alanlarının klinik uygulamaları hakkında orijinal araştırma ve klinik gözlemler yayımlanır. Yeni tekniklerin ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini tanımlayan araştırma makalelerine yayın önceliği verilir. JAMER, Araştırma Makalesi, Olgu Sunumu, Derleme, Yorum, Editöre Mektup ve Cevaplarını yayımlar.

· Araştırma Makalesi

Yeni ve önemli temel veya klinik bilgi sunar, önceki çalışmaları genişletir ve ilerletir veya klasik bir konuda yeni bir yaklaşım getirir. Başlık sayfası, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntemler, Etik konular, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkürler (varsa), Çıkar çatışması, Finansal destek, Kaynaklar, Şekiller (en fazla 5 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 5 adet) ve Tablo açıklamalarından oluşur. Araştırma makaleleri için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi, kaynakların sayısı ise 40'i geçmemelidir.

· Olgu Sunumları

İlgilinç olguları, yeni fikirleri ve teknikleri tanımlar. Olgu sunumu; Başlık, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç, Teşekkürler (varsa), Hasta onamı, Çıkar çatışması, Finansal destek, Referanslar, Şekiller (en fazla 3 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 3 adet) oluşmaktadır. Olgu raporları için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 2000 kelimeyi, kaynakların sayısı ise 20'yi geçmemelidir.

· Derleme

Yayın Kurulu, belirli bir konu hakkında bilgili ve uygun bir şekilde yazmaya yetkin mesleki deneyime sahip bir yazarı davet eder. Derleme; Başlık, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Ana Bölümleri, Alt Bölümleri, Sonuç, Teşekkür (varsa), Çıkar çatışması, Finansal destek, Kaynaklar, Şekiller (en fazla 5 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 5 adet) ve Tablo açıklamalarından oluşur. Olgu raporları için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi geçmemelidir. Kaynak sayısında bir sınırlama yoktur.

· Editöre mektup

JAMER Editörler Kurulu'nun onayı ile yayımlanır. Mektup, açık ve yorum getirilen makale ile ilişkili olmalıdır. Editöre mektup; 500 kelime, 1 tablo ve 5 kaynak ile sınırlıdır.

· Eleştiri/Yorum

Bir Eleştiri/Yorum, Başlık, Yazarlar, adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Tartışma, Sonuç, Etik Konular, Teşekkürler, Çıkar Çatışması, Referanslar, Şekil Açıklamaları, Şekiller ve Tablolardan oluşur. Yazılar 2000 kelime ile sınırlandırılmalıdır.

MAKALELERİN HAZIRLANMASI

Makaleler, "The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors" (www.icmje.org) kurallarına uygun olarak Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

Makaleler ".doc" formatında sunulmalı ve yukarıda belirtilen kelime ve referans sınırlamalarına ve diğer ilgili bilgilere göre hazırlanmalıdır.

· Dil

Makale Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır

Yazarlara Bilgi

Başlık Sayfası

Başlık sayfası maskeli değerlendirmeye imkan sağlaması için ayrı bir dosya şeklinde gönderilmelidir.

Başlık sayfası şunları içermelidir: (i) Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanan makale başlığı özlü fakat bilgilendirici olmalıdır. (ii) Kısa başlık verilmelidir. (iii) Tüm yazarların tam adı, ORCID numarası, mail adresi, bağlı oldukları kurum veya kuruluşların adı bulunmalıdır. (iv) Makale başlıklarında kısaltmalar, ticari isimler veya ticari markalar kullanılmamalıdır.

Öz

Tüm makaleler için hem Türkçe, hem de İngilizce özet gönderilmelidir. Özet; çalışmanın amacını, ana bulguları ve ana sonuçlarını içermeli, sözcük sayısı 300'den fazla olmamalıdır. Öz (Abstract); Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) başlıklarını içermelidir. Olgu çalışmaları ve derlemeler için özetler yapılandırılmamalıdır ve en fazla 250 kelime olmalıdır. Yabancı yazar(lar)ın Türkçe olarak bir yazı göndermesine gerek yoktur, çünkü yazı işleri kurulu bu yazıyı onlara sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler

Yazarlar; U.S. Ulusal Tıp Kütüphanesi (NLM)'nin Tıbbi Konu Başlıkları'ndan (MeSH) alınan, 3 ile 5 arasında anahtar kelimeyi makalelerinin Öz (Abstract) bölümünden sonra sunmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne (TBT) göre yazılmalıdır (<https://www.bilimterimleri.com/>). Kelimeler "virgül (,)" ile birbirinden ayrılmalıdır.

Ana Metin

Yazar adları ve bağlı oldukları kurumlar, ana metin içeren dosyada belirtilmemelidir. Çalışmanın yazarlarının tespit edilebileceği diğer tüm bilgiler kaldırılmalıdır. Metin, MS Word programı ile hazırlanmalıdır. Tüm metinler Times New Roman yazı tipinde, 12 punto ve çift aralıklı yazılmalıdır. Makale metni; Giriş (Introduction), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Tartışma (Discussion) ve Sonuç (Conclusion) başlıklı bölümlere ayrılmalıdır.

(i) Giriş, makalenin amacını belirtmeli ve çalışmanın gerekçesini özetlemelidir. Yalnızca kesin referanslar verilmeli ve bu bölüm yaklaşık bir sayfa ile sınırlandırılmalıdır.

(ii) Gereç ve Yöntemler, gözlemsel veya deneysel konuların seçimini açıkça tanımlamalıdır. İstatistikleri de içeren belirlenmiş yöntemlere referanslar verilmelidir. Etik ile ilgili hususlar bu bölümde verilmelidir. Randomizasyon ile ilgili detaylar verilmelidir. Randomize çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılar, hastaların çalışma boyunca ilerlemelerini gösteren CONSORT akış şemasına göre hazırlanmalıdır (<http://www.consort-statement.org/>).

İstatistiksel değerlendirme, Gereç ve Yöntemler bölümünde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

(iii) Bulgular, özlü bir şekilde verilmeli, şekil ve tabloları içermelidir. Tablo ve şekiller metin içinde tutarlı bir sıraya sahip olmalıdır. Metin içindeki veriler, tablolarda veya şekillerde tekrarlanmamalıdır.

Şekiller ve resimler, Tagged Image File Format (.tiff uzantılı) veya Joint Photographic Experts Group Format (.JPEG uzantılı) olarak ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Şekillerin çözünürlüğü en az 600 dpi olmalıdır. Metin, tablolar ve şekiller MS Power Point programında hazırlanarak kaydedilmemelidir. Şekil açıklamaları, metne atıfta bulunmadan anlaşılabilir kadar bilgi içermelidir. Şekiller daha önce başka bir yerde yayınlanmışsa kaynak gösterilmelidir. Şekillerdeki semboller kolaylıkla görülebilmeli ve karakterlerin font büyüklüğü en az 8-10 olmalıdır. Grafiklerdeki aps ve ordinat isimleri, birimleri ile birlikte verilmelidir. Dergi elektronik ortamda yayımlandığından renkli fotoğraflar kabul edilmektedir. Tablolar resim

Yazarlara Bilgi

formatında değil, ayrı bir MS Word belgesi olarak sunulmalıdır. Tablolar, metindeki sırasına göre Arap rakamları ile numaralandırılmalıdır. Her bir tablo, tablo numarasıyla birlikte üstte kısa bir açıklayıcı başlığa sahip olmalıdır. P değeri ve kısaltmalara dair açıklamalar tablonun altında dipnot olarak yer almalıdır.

(iv) Tartışma bölümünde çalışmanın yeni ve önemli yönleri vurgulanmalıdır. Bulgular ve gözlemler diğer ilgili çalışmalarla ilişkilendirilmelidir. Tartışmanın kapsamı, metnin diğer bölümleriyle paralel olmalıdır.

(v) Sonuç bölümünde makalenin literatüre katkısına vurgu yapılarak, yazının önemi ortaya konulmalıdır.

- **Açıklama:** Yazarlar, eğer varsa bu bölümde çıkar çatışmasına neden olabilecek her türlü maddi destek veya ilişkiyi beyan etmelidir.
- **Teşekkür:** Varsa katkıda bulunan kişi, kurum ya da kuruluşlar anılır.
- **Hasta onamı:** Olgu raporlarında yer alan hastaların bizzat kendisi veya hukuki vasisi tarafından bilgilendirilmiş yazılı onamı alınmalıdır; matbu bir örneği dergi web sayfasında yer almaktadır.
- **Çıkar çatışması:** Çıkar çatışmasına neden olabilecek her türlü destek ve ilişki beyan edilmelidir. Finansal destek, maddi destekte bulunan kişi, kurum ya da kuruluşa dair bilgi verilmelidir.

KAYNAKLARIN YAZIMI

Kaynakların metin içindeki gösteriminde Vancouver stili kullanılmalıdır. Kaynakların numaraları metin içinde kullanım sırasına göre verilerek cümle sonunda parantez içinde verilmelidir.

Örnek;

..... gösterilmiştir (1,2,9-11).

Karaçavuş ve arkadaşları (3)

Karaçavuş ve ark. (3) ...

Dergi isimleri "Index Medicus" a göre kısaltılmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır. Kaynakça listesiyle metin içerisindeki sıralama arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp sonuna "et al" (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar ya da yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Makale ismi. Dergi ismi. Yıl;Cilt(Sayı): İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Bol O, Altuntaş M, Kaynak MF, Koyuncu S, Biçer M, Öner G, Öner U, Doğan Ö, Eryurt SÇ. Uzun Süreli Tatillerin Acil Servis İşleyişine Etkisi. Journal of Anatolian Medical Research. 2019;4(1):13-22.

İsteğe bağlı: Eğer bir derginin bir cilt boyunca sayfa numaraları süreklilik taşıyorsa (birçok tıp dergisinin yaptığı gibi), sayı numarasını atlayın.

Örnek: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347:284-7.

Kaynak bir dergi eki ise;

Yazar veya yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Makalenin başlığı. Derginin ismi. Yıl;Cilt(Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası. Örnek: Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;(102 Suppl 1):275-82

Yazarlara Bilgi

Kaynak bir kitap ise;

(i) Kişisel yazarlar;

Yazar ya da yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri. Kitap ismi. Kaçınıcı baskı olduğu. Şehir: Yayınevi; Yıl.

Örnek: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

(ii) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Örnek: Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. Management of pain and anxiety in the dental office. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

(iii) Yazar (lar) ve editör (ler)in ayrı olduğu kitaplar için;

Örnek: Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(iv) Kitabın bir bölümü için;

Örnek: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Not: Türkçe kaynaklarda "p" için "s" ve "editor(s)" "editör(ler)" ifadesi kullanılmalıdır. "In" ifadesi İngilizce kitaplar için geçerlidir, Türkçe kaynaklarda ". (kitabın adı)" içinde şeklinde yazılmalıdır.

(v) Yazarların organizasyon olduğu kitaplar için;

Örnek: American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. Occupational therapy manpower: a plan for progress. Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

Kaynak bir ansiklopedi veya sözlük ise;

Ansiklopedi veya sözlük ismi. Kaçınıcı baskı olduğu. Şehir: Basımevi; Yıl. Bölüm; Sayfa numaraları.

Örnek: Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

Kaynak bir Tez ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi. Tez ismi [tez]. Şehir: Üniversite veya Kurum ismi; Yıl.

Örnek: Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Not: Türkçe kaynaklarda "dissertation" ifadesi için tez kullanılmalıdır.

Kaynak Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi ise;

Yazar veya yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Bildiri ismi. Editör veya editörlerin soyadları ve isimlerinin başharfleri (ed veya eds).

Konferans/Kongre/ Sempozyum ismi; Yıl; Şehir. Yayın yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Bir kitapta yayınlanmış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek: Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Not: Türkçe kaynaklarda "p" için "s" ve "editor(s)" için "editör(ler)" olarak kullanılmalıdır.

Yazarlara Bilgi

Bir kitapta yayınlanmamış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek: Harnden P, Joffe JK, Jones WG. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.

Kaynak bir Web Sitesi ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi (varsa). Web sitesinin ismi [Internet]. Basım yeri: Yayınevi; İlk Yayın Tarihi [Son güncelleme tarihi: ; Erişim tarihi:]. Erişim adresi: URL.

Örnek:

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Diğer kaynak türleri için;

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html adresine bakılması gerekmektedir.

Etik Hususlar:

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER), çalışmaların yayın sürecinde, yazarların, okuyucuların, araştırmacıların, hakemlerin ve editörlerin Araştırma ve Yayın Etik kuralları ile ilgili esaslara uymasını bekler. Söz konusu çalışmalarda ve bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile Committee on Publication Ethics (COPE) tarafından yayınlanan açık erişim rehberlerine göre aşağıda paylaşılan standart, genel ve özel etik kurallara ve sorumluluklara dikkat edilmesi gerekmektedir. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu'nun hükümlerine bağlı kalındığı vurgulanmalıdır. Makalenin etik kurul raporu gerekli görülmesi durumunda yazardan istenebilir. Yapılan araştırmalar için ve etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için ayrı ayrı etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede belirtilmeli ve belgelendirilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda, izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) Gereç ve Yöntemler bölümünde ve ayrıca makale ilk/son sayfasında yer verilmelidir. Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine riayet edilmesi gerekmektedir.

Etik kurallar ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar:

I. Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı genel eylemler

- İntihal: Başkalarının fikirlerini, metotlarını, verilerini, uygulamalarını, yazılarını, şekillerini veya eserlerini, bilimsel etik kurallarına uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseriymiş gibi sunmak,
- Sahtecilik: Araştırmaya dayanmayan veriler üretmek, sunulan veya yayınlanan eseri gerçek olmayan verilere dayandırarak düzenlemek veya değiştirmek, bunları rapor etmek veya yayımlamak, yapılmamış bir araştırmayı yapılmış gibi göstermek,
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları ve elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan yöntem, cihaz ve materyalleri kullanılmış gibi göstermek, araştırma hipotezine uygun olmayan verileri değerlendirmeye almamak, ilgili teori veya varsayımlara uydurmak için veriler veya sonuçlarla oynamak, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- Mükerrer yayım: Bir araştırmacının aynı sonuçlarını içeren birden fazla eseri doçentlik sınavı değerlendirmelerinde ve akademik terfilerde ayrı eserler olarak sunmak,
- Dilimleme: Bir araştırmacının sonuçlarını araştırmacının bütünlüğünü bozacak şekilde, uygun olmayan biçimde parçalara ayırarak ve birbirine atıf yapmadan çok sayıda yayın yaparak belirli sınav değerlendirmelerinde ve akademik teşvik ve terfilerde ayrı eserler olarak sunmak

Yazarlara Bilgi

e) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri makale yazarlarına eklemek, aktif katkısı olan kişileri yazarlar arasına dâhil etmemek, yazar sıralamasını gereksiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini yayım sırasında veya sonraki baskılarda eserden çıkarmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,

f) Diğer etik ihlali türleri: Destek alınarak yürütülen araştırmaların yayınlarında destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile onların araştırmadaki katkılarını açık bir biçimde belirtmemek, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarında hasta haklarına saygı göstermemek, hakem olarak incelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri yayınlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak, bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak, tamamen dayanaksız, yersiz ve kasıtlı etik ihlali suçlamasında bulunmak (YÖK Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8)

II. Paydaşların Sorumlulukları

1. Yazarların Sorumlulukları

- Makaledeki tüm verilerin gerçek ve özgün olduğu beyan edilmelidir.
- Ön değerlendirme veya hakem değerlendirme sonucunda gösterilen intihal durumunu, hataları, şüpheli durumları ve önerilen düzeltmeleri yapılması zorunludur. Yapılmayacak ise, tutarlı bir şekilde gerekçesi bildirilmelidir.
- Makale veya araştırmanın "Kaynakça"sı eksiksiz ve dergimizin yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmalıdır.
- İntihal ve sahte verilerden uzak durulmalıdır.
- Araştırmanın birden fazla dergide yayımlanmasına imkan verilmemelidir.

2. Hakemlerin Sorumlulukları

Dergimiz idaresi, hakemlik sürecinin etik yayıncılık kuralları çerçevesinde başarılı bir şekilde yürütülmesini ve iyileştirilmesini taahhüt eder. Araştırmaların paydaşları ve okuyucularının, JAMER'de yayımlanan incelemelerde gördükleri intihal, mükerrer yayın, yanlışlık, şüpheli içerik veya durumları kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr email adresine bildirmeleri memnuniyetle karşılanır. Konu hakkında elde edilen veri sonuçları ilgili taraflara bildirir ve takibini yapar. Hakemlerin aşağıdaki esaslara uymasını temel alır.

- Değerlendirmeler tarafsızca yapılmalıdır.
- Hakemler ile değerlendirme konusu makalenin paydaşları arasında çıkar çatışması olmamalıdır.
- Makale ile ilgili diğer makale, eser, kaynak, atıf, kural ve benzeri eksiklerin tamamlanmasını işaret edilmelidir.
- Çift taraflı kör hakemlik sistemine binaen değerlendirmesi yapılmış makaleler veya hakemleri açıklanmamalıdır.

3. Editörlerin Sorumlulukları

- Editörler, makaleleri kabul etmek ya da reddetmek sorumluluk ve yetkisine sahiptir. Bu sorumluluk ve yetkisini yerinde ve zamanında kullanmak zorundadır.
- Editörler, kabul ya da reddettiği makalelerle ilgili çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
- Editörler, özgün ve alanına katkı sağlayacak makaleleri kabul etmelidir.
- Editörler, dergi politikası, yayım kuralları ve seviyesine uymayan eksik ve hatalı araştırmaları hiçbir etki altında kalmadan reddetmelidir.
- Editörler, yanlış, eksik ve problemlili makalelerin hakem raporu öncesi veya sonrasında geri çekilmesine ya da düzeltildikten sonra yayımlanmasına imkân vermemelidir.
- Editörler, en az iki hakem tarafından değerlendirilen makalelerin çift taraflı kör hakemlik sistemine göre değerlendirilmesini sağlar ve hakemleri gizli tutar.

Editörler, "Turnitin" intihal programı aracılığıyla makalelerin intihal durumu ve yayımlanmamış özgün araştırmalar olup olmadığını sağlar.

4. İntihal Politikası

Dergimize gelen her çalışma, Turnitin intihal programında taranmaktadır. Editörlerin, hakemlerin ve yazarların, uluslararası yayın etik kurallarına uyması ve makalelerin yazım kurallarına uyumlu olması zorunluluğu vardır

Yazarlara Bilgi

Deneysel Araştırmalar Etik Kuralları

Deneysel Araştırmalarda; Destek alınarak yürütölen araştırmaların yayınlarında destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile onların araştırmadaki katkılarını açık bir biçimde belirtmek, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymak, yayınlarında hasta haklarına saygı göstermek Deneysel Araştırma Etik Kuralları bağlamında zorunludur. Deneysel araştırma kapsamında deneylerde ekolojik dengeye ve hayvan sağlığına zarar vermeme dergimizin temel ilkesidir. Bu kapsamda yapılacak çalışmalar için gerekli etik izinler ilgili resmi kuruluşlardan alınarak makalenin dergimize gönderilmesi sürecinde ilgili dosyaya eklenmelidir. Bu konuda bütün sorumluluk yazardadır.

Yazarlığın Kabulü ve Telif Hakkı Sözleşmesinin Devri: Yazının gönderimi sırasında, yazarların "Yazarlığın Kabulü ve Telif Hakkı Sözleşmesinin Devri" formunu doldurup göndermeleri ve yayında adı olan tüm yazarların bilimsel katkı ve sorumlulukları ile herhangi bir çıkar çatışması sorunu olup olmadığını açıkça belirtmeleri gerekir.

Makalenin Değerlendirilmesi: Makaleler yalnızca bu dergide ve yalnızca elektronik ortamda yayımlanmak üzere, başka bir yerde yayımlanmadıklarını (kısmen veya tamamen, başka bir deyişle veya aynı kelimelerle) ve aynı zamanda başka bir yayıncı tarafından eşzamanlı olarak incelenmemeleri gerektiğini kabul ederek alını ve dergi tarafından reddedilmedikçe başka bir dergiye gönderilmemelidir.

Hakem İncelemesi: Hakemler, değerlendirme, düzenleme ve revizyon işlemlerini tamamen internet üzerinden takip edeceklerdir. Hakemler özel kullanıcı adı ve şifresi ile aşağıdakilerin URL adresini kullanır:
kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer

Yayımlanan bir makale, derginin sorumluluğundadır. Düzenleme, revizyon, kabul ve reddetmeyle ilgili süreçler tamamen internet üzerinden editör(ler), ve/veya hakemler tarafından kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer sitesi aracılığı ile gerçekleştirilecektir. Düzeltmeler ve dizgi sonrasında tüm yeniden okumalar yazar tarafından internet üzerinden yapılmalı ve belirlenen süre içinde editöre geri gönderilmelidir.

Online makale gönderimi için;

Lütfen kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer adresini kullanınız. Herhangi bir sorunla karşılaştığınızda kayserieah.dergi@saglik.gov.tr ile irtibata geçmekten çekinmeyiniz

Instructions To Authors

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER) is a free access, fully electronic, timely and scientific journal of Kayseri City Education and Research Hospital that published three times a year, in Turkish or English. Its purpose is to publish original, peer-reviewed, up-to-date basic research and clinical reports on all fields of medicine and related health sciences. It gives high priority to articles describing effectiveness of therapeutic interventions and the evaluation of new techniques and methods. JAMER publishes: Original Articles; Case Reports, Commentaries; Review Articles; Editorials; Letters to the Editor and Correspondence.

• Research Articles

Present new and important basic and clinical information, extend existing studies, or provide a new approach to a traditional subject. Consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Material and Methods, , Ethical Considerations, Results, Discussion, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures (up to 5), and Tables (up to 5). For research articles, main text should not exceed 5.000 words and number of references should not exceed 40.

• Case Reports

Provide case studies of interest, new ideas, and techniques. A case presentation consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Ethical Considerations, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures, and Tables. For case reports, main text should not exceed 1.500 words (3 figure and/or 3 table) and number of references should not exceed 20.

• Review Articles

The Editorial Board invites an author who has previous published papers on a specific area to write a review article. A review article consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Main Sections under headings written in bold and sentence case, Subsections (if any) under headings written in italic and numbered consecutively with Arabic numerals, Conclusion, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures, and Tables. For the review articles, main text should not exceed 5,000 words. There is no limitation for number of references.

• Letters to the Editor

Letters are published at the discretion of the Editorial Board. Letters should be brief and directly related to the published article on which it comments. Letters must be limited to 500 words of text, 1 table, and no more than 5 references.

• Commentaries

A commentary consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Discussion, Conclusion, Ethical Considerations, Acknowledgements, Conflict Of Interest, References, Figure Legends, Figures, and Tables. Manuscripts should be limited to 2000 words of text.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

The manuscript should be prepared in accordance with The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Manuscripts must be submitted in .doc format, and should be prepared according to the above mentioned word and reference limitations and other related information.

Instructions To Authors

• Language

Manuscripts should be written in clear and concise English or Turkish.

• Title Page

Title page must be submitted as a separate file. The title page should contain: (i) the title of the article in Turkish and English, which should be concise but informative, (ii) running title should be written (iii) in the full names of each author, (iv) the institutional affiliation or name of the department (s), (v) the full postal and e-mail address, and telephone numbers of the corresponding author. Do not use abbreviations, commercial names or trademarks in article titles.

• Abstract

All articles will have both Turkish and English abstract. The abstract should state the purpose of the study, main findings and the principal conclusions in not more than 250 words with separate headings of Aim, Material and Methods, Results and Conclusion.

Abstracts for Case studies and reviews should be unstructured and not more than 200 words. Foreign author(s) need not submit an abstract in Turkish, as the Editorial board will provide it for them.

• Key Words

Authors must include on the title page of their manuscripts 3 to 5 key words from U.S. National Library of Medicine (NLM)'s Medical Subject Headings (MeSH). Key words in Turkish should be given according to Turkey Science Terms (TBT) (<https://www.bilimterimleri.com/>). The words must be separated by commas.

• Main Text

Names of the authors and their affiliations should not be stated in the file containing main text. Also remove all other information that may identify the authors of the study to the reviewers. Text should be prepared with MS Word document. All text should be written with Times New Roman font type at 12 font size and double spaced. The text of the article should be divided into sections with the headings Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion.

(i) The Introduction should state the purpose of the article and summarize the rationale for the study. Give only strictly pertinent references and limit this section approximately to one page.

(ii) The Material and Methods should describe the selection of the observational or experimental subjects clearly. Give references to established methods including statistics. When reporting experiments on human subjects indicate whether the procedures were followed in accordance with the ethical standards. Information about Approval of Ethics Committee should be given in this section. Give details on randomization. Manuscripts reporting the results of randomized trials should prepare according to the CONSORT flow diagram showing the progress of patients throughout the trial (<http://www.consort-statement.org/>).

Statistical methods should be explained in detail in the Materials and Methods.

(iii) Results must be concise and include figures and tables and in logical sequence in the text, tables and figures/illustrations. Data in the text should not be repeated in the tables or figures/illustrations.

Instructions To Authors

Figures and images should be submitted as separate files as Tagged Image File Format (with .tiff extension) or Joint Photographic Experts Group Format (with .jpeg extension). Resolution of the figures should be at least 600 dpi. Text, tables, and figures should not be saved as MS Power Point. Figure legends should contain enough information that can be comprehended without referring to the text. If the figure was previously published elsewhere, the reference should be given. Symbols in the figures should be visible at these sizes and font size of the characters should be at least 8-10. In the graphs, names of the abscissa and the ordinate should be given together with their units.

Since the journal is published electronically, colored photographs are accepted. Tables should be submitted as separate MS Word documents, not as pictures. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Each table should have a brief explanatory title on top together with the table number. Explanations should be at the bottom of the table as footnotes. Each column in the table should have a precise, explanatory heading.

(iv) Discussion section emphasize the new and important aspects of the study and present your conclusions. Relate the observations to other relevant

studies. Extent of the discussion should be parallel to other sections.

(v) Conclusion section the importance of the article should be introduced by emphasizing the contribution of the article to the literature.

- **Disclosure:** Authors should declare any financial support or relationships that may cause conflict of interest in this section, if any.
- **Acknowledgements:** If any, contributors, institutions or organizations are mentioned.
- **Informed consent:** Informed consent of the patients in the case reports must be obtained in person or by their legal guardian; A printed copy is available on the journal's website.
- **Conflict of interest:** Any support and relationship that may cause conflict of interest must be declared. Financial support, financial support person, institution or organization should be given information.

REFERENCES

Vancouver referencing style should be used for all references.

References should be cited numbered in the order of mention in the text and given in parentheses at the end of the sentence.

In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses, like this: (1), (2).

A study by Karaçavuş et al. (3),

..... like this (1,2,9-11).

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. Abbreviations are not used for journals not in the Index Medicus. There should be no mismatch between the reference list and the order in the text. Authors are responsible for the accuracy of references. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

Journal Article Format:

Author(s)– Family name and initials. Title of article. Abbreviated journal title. Publication year;volume(issue): first page number- last page number..

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after

Instructions To Authors

cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Optional: If a journal carries continuous pagination throughout a volume (as many medical journals do), omit the month and issue number. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Issue with supplement:

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; (102 Suppl 1):275–82.

Books:

(i) Personal Author(s);

Author(s) – Family name and initials (no spaces between initials). Title of book. Edition of book if later than 1st ed. Place of publication: Publisher name; Year of publication.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

(ii) Editor(s), compiler(s) as author;

Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. *Management of pain and anxiety in the dental office.* Philadelphia: WB Saunders; 2002.

(iii) Author(s) and editor(s);

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy.* 2nd ed. Wicczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(iv) Chapter in a book;

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

(v) Organization(s) as author

American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. *Occupational therapy manpower: a plan for progress.* Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

Dictionary and similar references

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Dissertation

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].* Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland.* Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Conference proceedings

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.* New York: Springer; 2002.

Instructions To Authors

Internet;

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

For other types of resources, please visit;

(https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Ethical Considerations:

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER) expects the authors, readers, researchers, referees and editors to comply with the principles of Research and Publication Ethics in the publication process. In these studies and scientific papers, attention should be paid to the standard, general and specific ethical rules and responsibilities shared in the link below, according to ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) recommendations and open access guides published by the Committee on Publication Ethics (COPE).

https://publicationethics.org/files/COPE_G_A4_SG_Ethical_Editing_May19_SCREEN_AW-website.pdf

Authors must state that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken in Material and Methods section including The name of Ethics Committee, date and decision number and that it conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki. The ethics committee report may be requested from the authors if necessary.

Acknowledgement of Authorship and Transfer of Copyright Agreement: On submission of the manuscript, the authors are required to fill in and submit the form "Acknowledgement of Authorship and Transfer of Copyright Agreement" and should clearly state their scientific contributions and responsibilities and whether any conflict of interest issue exists.

Evaluation of articles: Articles are received only for exclusive electronic publication in this journal, with the understanding that they have not been published elsewhere (in part or in full, in other words, or in the same words), and should not be under simultaneous review by another publisher, and should not be submitted elsewhere unless rejected by the journal.

Peer-reviewing

Peer-reviewers will follow instructions entirely via internet for evaluation, editing and revision processes. Peer-reviewers will use the URL address with their specific username and password:

kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer

A published manuscript becomes the sole property of the journal. Decision concerning editing, revisions, acceptances, and rejections will be made by the editor(s), consultant editors and/or the peer-reviewers, entirely via kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer web sites. Following revisions and typesetting, all the proofreading should be made by the corresponding author through internet and returned to the editor within determined time.

For online manuscript submission;

Please use the kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer address. Do not hesitate to contact to kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr for any problems.