



e-ISSN:3061-9904

Cilt: 26 Sayı : 2 / Nisan 2025

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi

On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University

Owner and Responsible Manager

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı

Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Prof.Dr. Mehmet Nuri KONYA

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Hilal YEŞİL

Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL

Prof. Dr. Cengiz SARIKÜRKÇÜ

Prof. Dr. Halit Buğra KOCA

Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Doç. Dr. Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK

Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR

Doç. Dr. Ayşe TOLUNAY OFLU

Doç. Dr. Ömer EKİCİ

Doç. Dr. Ahmet ÜZER

Doç. Dr. Çağrı TURAN

Doç. Dr. Özden KUTLAY

Dr. Öğr. Üyesi Bilge Kağan YILMAZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR
Öğr. Grv. Hatice EKİZ
Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ
Öğr. Grv. Sevim EMECEN
Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR

Prof. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem KARACA
Dr. Öğr. Üyesi Özge FENERCİOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Elif SİMİN ISSI
Dr. Öğr. Üyesi Selahattin ÜNLÜ
Dr. Öğr. Üyesi Emin DEMİREL

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 26 Sayı / Number: 2 / Nisan 2025 Sayısı /April 2025

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Sefa ÇELİK
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dört Yol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 3061-9904

Cilt / Volume 26 Sayı / Number 2 / Nisan / April 2025

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- 6284 Sayılı Kanun'a Göre Sağlık Tedbir Kararı Verilen Bireylerin Psikiyatrik Tanıları ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Ömer ACAT, Okan İMRE, Mustafa KARAĞAÇ, Ekrem Furkan UÇAK.....89-93

- Çocukluk Çağında Saptanan Artrit Vakalarının; Retrospektif Olarak İncelenmesi

Hatice BÜYÜKOFLAZ, Muhammed Yaşar KILINÇ.....94-99

- Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Anksiyete Durumlarının Memnuniyetleri Üzerindeki Etkisi

Emel KÜLEKÇİ, Sibel YILMAZ ŞAHİN, Emine İYİĞÜN.....100-107

- İntrauterin Gelişme Geriliği ile Komplike Olan Gebeliklerde İnflamatuvar Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hasan EROĞLU, Şeref Utku ÇAKIR, Fidansu ERDOĞAN, Bayram Ali EKİN, Enes Eren ŞENEL, Berke KAYA, Neslihan Sare NAZLI, Kadiralp ÖZDEMİR, Atiye Sedef DİLEK, Kadir Kaan SELÇUK, Melisa TEKİRTAŞ..... 108-112

- Çocuk Acile Başvuran Zehirlenme Vakalarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Şehadet AKDENİZ, Kamil ŞAHİN, Murat ELEVLİ.....113-121

- Histerektomi Yapılan Kadınlarda Endometriyal Biyopsi ve Kolposkopi Destekli Servikal Biyopsinin Tanı Doğruluğu: Tek Merkez Deneyimi

Şeyma İlayda PALTACI, Sudaba GARİBOVA, Rıza DUR, Mine KANAT PEKTAŞ.....122-127

- Retrograd Popliteal Arter Girişimlerin Endovasküler Tedavi Açısından Güvenlilik ve Etkivite Sonuçları

Metin Onur BEYAZ, Senem URFALI, Sefer KAYA, İbrahim DEMİR, Onur KOYUNCU, İyad FANSA.....128-132

- Türkiye'de Acil Servis Çalışanlarında Tükenmişlik Sendromu

Ramazan Sami AKTAŞ, Sevdegül BİLVANİSİ, Ayşe ERTEKİN, Gizem GİZLİ, Faruk KURHAN.....133-139

- Perkütan Lazer Disk Dekompresyonunun Kısa ve Uzun Dönem Sonuçları: Retrospektif Bir Cohort Çalışma

Alper ERGİN, Hasan Kamil SUCU, Selin BOZDAĞ.....140-147

- Sosyal İzolasyonun Neden Olduğu Stresin Oksidatif Stres Belirteçleri ve Öğrenme ile İlişkili Nörogranin/ Camk1/Creb Proteinlerine Etkisi

İnci TURAN, Hale SAYAN ÖZAÇMAK.....148-155

➤ Son 5 Yılda Morbid Obezite Sebepi Sleeve Gastrektomi Yapılan Hastaların Post Operatif Erken Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İhsan TÜMKAYA, Murat ÇİLEKAR, Sezgin YILMAZ, Murat AKICI, Şule ÇİLEKAR.....156-161

➤ Kolorektal Kanseri Mortalitesindeki Bölgesel Farklılıklar, Türkiye

Nurhan DOĞAN, İsmet DOĞAN.....162-167

➤ Radyomik Özellik Tabanlı Makine Öğrenimi ile Meningiomaların Preoperatif Derecelendirilmesi: Bir Otomatik Çalışması

Emin DEMİREL, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN.....168-173

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ Nadir Görülen Bir Vaka: Postpartum Anjiyopati

Fatma Ebru ALGÜL, Yüksel KABLAN, Zercan KALI.....174-178

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ Erkek İnfertilitesinde Semen Mikrobiyom Disbiyozu

Hatice Nur ŞEFLEK, Fatma Zehra ERBAYRAM, Semih TOKAK179-189

6284 SAYILI KANUNA GÖRE SAĞLIK TEDBİR KARARI VERİLEN BİREYLERİN PSİKİYATRİK TANILARI VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PSYCHIATRIC DIAGNOSES AND LABORATORY FINDINGS OF INDIVIDUALS GIVEN A HEALTH CARE DECISION ACCORDING TO LAW NO. 6284

Ömer ACAT¹, Okan İMRE¹, Mustafa KARAAĞAÇ¹, Ekrem Furkan UÇAK²

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Aile içi şiddet birçok psikolojik ve fiziksel soruna yol açabilir. Şiddetin önlenmesi için yol açan ve ilişkili olan bütün durumların ve risk faktörlerinin tespiti önem taşımaktadır. Aile içi şiddet nedenleri tespit edilip gerekli önlemler alındığında şiddet mağduru birey sayısı azalacaktır. Bu çalışmada Karaman ilinde 6284 no'lu yasa ile sağlık tedbiri kararı verilen ve psikiyatri kliniğine gönderilen kişilerin psikiyatrik tanı geçmişleri ve laboratuvar uyuşturucu/uyarıcı madde varlığının değerlendirilmesi ile şiddet uygulayan riskli grupların tespitinin yapılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma grubu Eylül 2019 – Eylül 2023 tarihleri arasında 6284 no'lu yasa gereği sağlık tedbiri kararı verilen ve Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne tanı ve tedavi için gönderilen kişilerden oluşturuldu. Kişilerin psikiyatrik tanıları ve idrar analizleri araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 99 kişi alındı. Kişilerin %98,0'i erkek, %2,0'si kadındı. Bireylerin yaş ortalamaları $35,3 \pm 11,5$ idi. Kişilerin %64,6'sının geçmişinde psikiyatrik tanı mevcuttu. En sık tanı %42,2 ile depresyondur. Bireylerin %57,6'sında alkol kullanımı bozukluğu ve %42,5'inde madde kullanımı bozukluğu vardı. İdrarda en çok tespit edilen maddenin kannabinoid (%41,9) ve ikinci sırada amfetamin (%37,2) olduğu görüldü.

SONUÇ: Bu çalışma şiddet uygulayan kişilerde şiddet davranışı ile depresyon, anksiyete bozukluğu gibi bazı psikiyatrik rahatsızlıklar, kişilik bozukluğu, alkol ve madde kullanımı bozukluğunun ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmamız, şiddetin önlenmesi ve gerekli tedavilerin yapılması için şiddet uygulama riski olan bireylerin taranması ve gerekli tedbirlerin alınmasına yardımcı olabilir ve yeni çalışmalara örnek teşkil edebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Aile içi şiddet, Madde kullanıcıları, Alkol kötü kullanımı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Domestic violence can lead to many psychological and physical problems. To prevent violence, it is important to identify all situations and risk factors that lead to and are related to it. When the causes of domestic violence are identified and necessary measures are taken, the number of individuals who are victims of violence will decrease. In this study, it was aimed to determine the risk groups that perpetrate violence by evaluating the psychiatric diagnostic histories and the presence of drugs/stimulants in the laboratory of the people who were sent to the psychiatry clinic in Karaman province and who were given a health caution decision with the law no. 6284.

MATERIAL AND METHODS: The study group consisted of people who were given a health caution decision by Law No. 6284 between September 2019 and September 2023 and sent to Karaman Training and Research Hospital Psychiatry Clinic for diagnosis and treatment. Psychiatric diagnoses and urine analyses were investigated.

RESULTS: A total of 99 individuals were included in the study. 98.0% of the individuals were male and 2.0% were female. The mean age of the individuals was 35.3 ± 11.5 . 64.6% of the individuals had a history of psychiatric diagnosis. The most common diagnosis was depression (42.2%). 57.6% of the individuals had alcohol use disorder and 42.5% had substance use disorder. The most common substance detected in urine was cannabinoid (41.9%), followed by amphetamine (37.2%).

CONCLUSIONS: This study shows that some psychiatric disorders such as depression, anxiety disorder, personality disorder, alcohol, and substance use disorder are associated with violent behavior in perpetrators of violence. This study may help to screen individuals who are at risk of violence and take essential precautions for the prevention of violence and necessary treatments and may serve as an example for new studies.

KEYWORDS: Domestic violence, Drug users, Alcohol abuse.

Geliş Tarihi / Received: 15.06.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 18.09.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ömer ACAT

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı

E-mail: omeracat@kmu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8239-4896, 0000-0002-2142-4916, 0000-0001-5737-5880, 0000-0002-2932-9964

Etik Kurul / Ethical Committee: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (05.10.2023/09).

INTRODUCTION

Domestic violence is recognized as a global public health problem due to the psychological and physical negative consequences it causes (1, 2). Studies have reported that almost one in three women have been exposed to male violence (3). In the literature, most of the studies related to violence are related to the victims. There are not many studies on the perpetrators of violence. In studies related to perpetrators of violence, various reasons have been counted. Personality disorders, alcohol, and substance addiction, and exacerbation periods of some psychiatric disorders are some of them. Although studies have found a relationship between psychiatric disorders and violence, it has been reported that the majority of these patients do not resort to violence (4). Considering psychiatric disorders as the only cause of violence is not a correct approach and may lead to stigmatization (5). However, knowing the relationship between some psychiatric disorders and violence is important in terms of measures that can be taken to prevent violence. It may victimize many people and have negative effects (6 - 8). Violence is a phenomenon that affects not only the victims but also the family and the whole society. To prevent violence, various laws have been enacted in our country, as it is all over the world. With the Law No. 6284, individuals who commit domestic violence can be temporarily removed from the victim by subparagraph (b) of the first paragraph of Article 5; "To move from the shared dwelling or the vicinity immediately and to allocate the shared dwelling to the protected person." (9 - 10). Individuals who have been ordered to be suspended may share the same house with the victim again after the suspension period ends. If the perpetrators of violence have alcohol and substance addiction, personality disorder, or any chronic psychiatric disease, the victim may be exposed to violence again (11, 12). Since the violent behavior of the person may be due to a disease that can be eliminated with treatment as a result of psychiatric examination, under subparagraph (i) of the first paragraph of Article 5 of Law No. 6284; a health cautionary decision can be applied for "To apply to the health center for examination or treatment and to ensure having a treatment".

Therefore, in case of suspicion, the perpetrators of violence are sent to psychiatry clinics by the relevant court to assess the appropriateness of the health cautionary decision in terms of diagnosis and treatment (10, 13). Despite current practices, violence has been on the rise recently (14). For this reason, it is important to identify the risky groups perpetrating violence to take preventive measures with legal regulations. In the literature, most of the studies on the Law No. 6284 are related to the victims of violence and there are very few studies on the perpetrators of violence (15). When the causes of domestic violence are identified and necessary measures are taken, the number of victims of violence will decrease. In this study, it was aimed to determine the risk groups of perpetrators of violence by evaluating the psychiatric diagnostic histories and the presence of drugs/stimulants in the laboratory of the persons who were sent to the psychiatry clinic and given a restraining order under the Law No. 6284.

MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of people who were given a health caution decision in Karaman province between September 2019 and September 2023 by the Law No. 6284 and sent to Karaman Training and Research Hospital Psychiatry Clinic for diagnosis and treatment. The data for the study were obtained from the archive of our hospital after obtaining the necessary permissions. Those with missing data were excluded from the study.

Ethical Committee

Ethics committee approval was obtained with the approval of Karamanoğlu Mehmetbey University Faculty of Medicine Ethics Committee dated 05.10.2023 and numbered 09-2023/09.

Statistical Analysis

All data were analyzed in a computer environment using the SPSS 25.0 package program. Variables were summarised as frequency "n", percentage "%", arithmetic mean, standard deviation "SD", median (min-max), first quarter "Q1" and third-quarter "Q3". The chi square test was used to compare categorical data. The significance level of $p < 0.05$ was accepted for all analysis results.

RESULTS

When the hospital records were retrospectively examined, 106 people were given a restraining order within the scope of Law No. 6284 between September 2019 and September 2023 and sent to the psychiatry clinic for a health measure decision. Seven people were excluded from the study due to missing data. A total of 99 people were included in the study (97 males and 2 females). In terms of age groups, the majority of those sent were between the ages of 19-25 and 26-30, with 18.2% each (**Figure 1**).

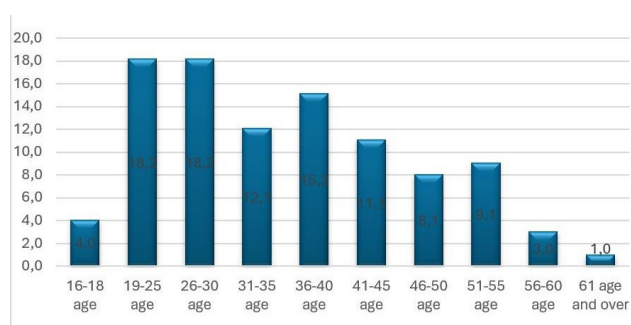


Figure 1: Distribution of individuals according to age group

The mean age of the individuals was 35.3 ± 11.5 years. 98.0% of the individuals were male and 2.0% were female. Of these, 64.6% had a psychiatric diagnosis in the past. The most common diagnosis other than substance use disorder was depression with 42.2%. Alcohol use disorder was present in 57.6% and substance use disorder in 42.5%. The rate of drug abuse (Gabapentin, Pregabalin) was around 14.1% (**Table 1**).

Table 1: Sociodemographic data and psychiatric diagnoses

		n	%
Gender	Male	97	98,0
	Female	2	2,0
Psychiatric Disease	No	35	35,4
	Yes	64	64,6
Diagnoses	Depression	27	42,2
	Anxiety Disorders	15	23,4
	Personality Disorder	13	20,4
	Psychosis	6	9,4
	ADHD	2	3,1
	Obsessive-compulsive disorder	1	1,6
Alcohol Use Disorder	No	42	42,4
	Yes	57	57,6
Drug Use Disorder	No	56	57,5
	Yes	43	42,5
Drug Misuse	No	85	85,9
	Yes	14	14,1
	Mean±Sd	[Min-Max]	Q1-Q3
Age	35,3±11,5	16 - 63	26 - 44

In laboratory findings, multiple substances were detected in urine in 28% (12/43). The most common substance detected in urine was cannabinoid (41.9%) and the second most common substance was amphetamine (37.2%) (**Table 2**).

Table 2: Laboratory results.

Drug Type	n	%
Cannabinoid	18	42
Amphetamine	16	37
Opiate	6	14
Benzodiazepine	2	4
Cocaine	1	2

When the presence of alcohol and substance use disorder was compared between those with and without another psychiatric disorder, no significant difference was observed ($p=0.183$; $p=0.158$, respectively) (**Table 3**).

Table 3: Alcohol and substance use disorder compared to other psychiatric disorders.

		Other Psychiatric Disorders					
		No		Yes			
		n	%	n	%	χ^2	p*
Drug Use Disorder	No	11	57.9%	22	39.3%	1.994	0.158
	Yes	8	42.1%	34	60.7%		
Alcohol Use Disorder	No	9	45.0%	17	28.8%	1.772	0.183
	Yes	11	55.0%	42	71.2%		

* Chi-square test

DISCUSSION

The findings of the study show that some psychiatric disorders and substance use disorders are the underlying causes of violence in persons referred to psychiatric clinics for health measures under the Law No. 6284. In this study, the most common psychiatric disorders were found to be depression, anxiety disorders, personality disorders, and psychotic disorders. In terms of substance use disorders, cannabinoids and amphetamines were in the first rank. When the presence of alcohol and substance use disorder was compared between those with and without another psychiatric disorder, no significant difference was observed. The majority of the studies in the literature related to Law No. 6284 are related to the victims of violence, and there are few studies on the perpetrators of violence (13).

In the literature, many studies are showing that there is a relationship between depression and violence by this study. In many studies, it has been reported that depression increases violent behavior (16, 17). In some cases, depression may manifest itself as violent behavior. It has been reported that depression increases aggression and may be associated with increased inflammation in the brain (18). The findings of studies on the relationship between anxiety, anger, and violence are contradictory in the literature (19). Anxiety is a person-specific intellectual and be-

havioral fear response to internal and external threatening stimuli. Studies have indicated that both suppression of violence and expression of violence in anxiety disorder may be a symptoms of anxiety disorder (20). This contradiction may be due to the difference in the subtypes of anxiety disorder. In this study, the high percentage of depression and anxiety disorder in people who committed violent behavior may be the result of violence rather than the cause of violence because many judicial processes and losses await the person who commits violent behavior. It would be appropriate to conduct prospective studies to understand this situation.

In studies investigating the relationship between violence and psychiatric disorders in the literature, it has been reported that violence is mostly associated with some severe psychiatric disorders such as chronic psychotic disorder, personality disorder, and substance use disorder. In one study, it was reported that patients with psychosis committed violent crimes two to six times more than the normal population (21). The reason for violence in patients with psychosis may arise as a defense mechanism against imaginary enemies by confusing reality and imagination, especially during periods of exacerbation. There is evidence that treatment with antipsychotic drugs significantly reduces violence (22). Therefore, it is important to identify and treat this group of patients to prevent violence.

In the literature, many studies show a positive relationship between personality disorder and domestic violence (23, 24). In the presence of personality disorder, preventive judicial measures should be taken together with treatment. The presence of alcohol use disorder in the majority of the persons referred under the relevant law shows that alcohol increases domestic violence.

There are many studies in the literature showing a strong link between alcohol and violence (25). In our study, cannabinoid and methamphetamine substances were detected most frequently in perpetrators of violence, which is consistent with the literature. It has been shown in many studies that cannabinoid and methamphetamine use increases violent behavior both directly by causing behavioral problems and indirectly by causing psychosis (26 - 28).

This study has some limitations. Since the study was retrospective, the study was conducted with the available data. Since not all cases of domestic violence may not be reflected in judicial systems and due to data loss, the number of patients was low. Secondly, since substance detection is performed only by urine analysis in our hospital, there may be people who use substances but whose urine results are negative.

REFERENCES

1. García-Moreno C, Pallitto C, Devries K, Stöckl H, Watts C, Abrahams N. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence. World Health Organization; 2013.
2. Yilgör A, Kurhan F. Is childhood trauma a risk factor for resistant epilepsy? *Journal of interpersonal violence*. 2024;39(5-6):1228-44.
3. Devries KM, Mak JY, Bacchus LJ, et al. Intimate partner violence and incident depressive symptoms and suicide attempts: a systematic review of longitudinal studies. *PLoS medicine*. 2013;10(5):e1001439.
4. Fazel S, Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1397-403.
5. Ahonen L, Loeber R, Brent DA. The association between serious mental health problems and violence: Some common assumptions and misconceptions. *Trauma, Violence & Abuse*. 2019;20(5):613-25.
6. Kurt E, Yorguner Küpeli N, Sönmez E, Bulut NS, Akvardar Y. Psikiyatri polikliniğine başvuran kadınlarda aile içi şiddet yaşantısı. *Arch Neuropsychiatr*. 2018;55:22-8.
7. Doğan N. Göz ardı edilen bir durum: Yaşlı istismarı ve etkileyen faktörler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2019;28(4):306-13.
8. Lök N, Başoğlu C, Öncel S. Aile içi şiddetin çocuk üzerindeki etkileri ve psikososyal desteğin önemi. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(2):155-61.
9. Moroğlu N. Kadına yönelik şiddetin önlenmesi 6284 sayılı yasa ve İstanbul Sözleşmesi. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*. 2012;99:357-80.
10. TBMM. Ailenin Korunması Ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesine Dair KANUN Accessed 27.03.2024, <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.6284.pdf>
11. Geniş B, Sahin F, Gürhan N. Alkol/Madde Kullanım Bozukluklarında Şiddet ve İntiharın Nörobiyolojik Temelleri. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*. 2022;14(2):264-75.
12. Yöyen EG. Şiddet türleri ve kişilik özellikleri. *Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi*. 2017;1(1):35-50.

- 13.** Cengizsiz C, Nehir S. 6284 Sayılı Ailenin Korunması ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesine İlişkin Yasanın Sağlık Tedbiri Uygulamaları: Psikiyatri Hastanesi Örneği. *Gevher Nesibe Journal Of Medical Health Sciences*. 2023;8(4):905-8.
- 14.** Cinsiyet Eşitliği İzleme Derneği EN. Şiddeti Önlemede 6284 Sayılı Kanun Uygulamalarına İlişkin Veri Değerlendirme Raporu 2017-2021. 2022.
- 15.** Bulut NK. 6284 Sayılı Kanun'a Göre Şiddet Uygulayana Yönelik Muayene ve Tedavi Tedbirinin Şartları ve Hukuki Sonuçları. *Public Private International Law Bulletin*. 2020;40(2):965-1022.
- 16.** Fazel S, Wolf A, Chang Z, Larsson H, Goodwin GM, Lichtenstein P. Depression and violence: a Swedish population study. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):224-32.
- 17.** Ruchkin V, Stickley A, Koposov R, Sukhodolsky DG, Isaksson J. Depressive symptoms and anger and aggression in Russian adolescents. *Child adolescent Psychiatry Mental Health*. 2023;17(1):130.
- 18.** Gorlova A, Svirin E, Pavlov D, et al. Understanding the role of oxidative stress, neuroinflammation and abnormal myelination in excessive aggression associated with depression: recent input from mechanistic studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):915.
- 19.** Neumann ID, Veenema AH, Beiderbeck DI. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2010;4:928.
- 20.** Segel-Karpas D. Anger and anxiety in older adults: a cross-lagged examination. *Aging Mental Health*. 2024;1-7.
- 21.** Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):393-401.
- 22.** Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D. Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior. *Psychiatric Quarterly*. 2021;92(2):721-33.
- 23.** Popa-Nedelcu R, Delcea C, Siserman C, Carmen Domnariu D. The relationship between personality disorders and domestic violence in forensic context. *Rom J Leg Med*. 2020;28(2):166-71.
- 24.** Delcea C, Enache A. Individual differences in personality and reasoning traits between individuals accused of murder and those who have not committed murder. *Int J Ment Health Psychiatry*. 2017;3(2):1-4.
- 25.** Kajeepeta S, Theall KP, Kondo MC, et al. The association between blighted property remediation and domestic crime by alcohol availability. *Health place*. 2020;64:102364.
- 26.** Mensen VT, Vreeker A, Nordgren J, et al. Psychopathological symptoms associated with synthetic cannabinoid use: a comparison with natural cannabis. *Psychopharmacology*. 2019;236:2677-85.
- 27.** Miller NS, Ipeku R, Oberbarnscheidt T. A review of cases of marijuana and violence. *International Journal of Environmental Research Public Health*. 2020;17(5):1578.
- 28.** Foulds JA, Boden JM, McKetin R, Newton-Howes G. Methamphetamine use and violence: findings from a longitudinal birth cohort. *Drug Alcohol Dependence*. 2020;207:107826.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SAPTANAN ARTRİT VAKALARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF ARTHRITIS CASES DETECTED IN CHILDHOOD

Hatice BÜYÜKOFLAZ¹, Muhammed Yaşar KILINÇ²

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

²Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Neonatoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: 01.01.2012 ile 31.12.2014 arasında Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde artritis tanısı alan hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin incelenerek artritis etyolojilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Toplam 101 hastanın bilgileri retrospektif olarak dosya taraması yöntemi ile incelendi. Tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), kan kültürü, antinükleer antikor (ANA), antistreptolisin-O (ASO), romatoid faktör (RF), ailevi akdeniz ateşi (FMF) gen mutasyonu ve hepatit virüsleri, insan immün yetmezlik virüsü, Salmonella, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pnömoni*), su çiçeği, Epstein-Barr virüsü, Parvovirüs, Kızamıkçık, Yersinia, Kampilobakter, Brusella gibi serolojik değerlendirme sonuçları ve/veya kültür gibi mikrobiyolojik değerlendirme sonuçları incelendi.

BULGULAR: Olguların ilk başvuru yaşları 1-17 yıl (ortalama 9.74±3.9) arasındaydı. Çalışmamızda 101 hastanın E/K oranı 1.4 idi. Olgular tanılarına göre incelendiğinde %32'si geçici artritis, %15'i juvenil idiopatik artritis, %12'si akut romatizmal ateş, %10'u Ig A vaskülit, %8'i reaktif artritis, %6'sı Bruselloz artriti, %6'sı poststreptokoksik reaktif artritis, %3'ü ailevi Akdeniz ateşi, %2'si Kawasaki hastalığı artriti, %2'si septik artritis, %1'i viral artritis, %3'ü ürtikeryal vaskülit olarak saptandı. Çalışmamızda hastaların %45.5'inde yakın zamanda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi mevcuttu. Hastaların %42.4'ünde lökositoz, %45.5'inde CRP yüksekliği, %54.8'inde ESR yüksekliği bulunuyordu. Hastaların %76.3'ünde akut, %4.9'ünde subakut eklem tutulumu saptanırken, %18.8'unda kronik eklem tutulumu gözlenmiştir. Olguların %65.3'ünde diz tutulumu saptanırken, 2. sıklıkta tutulan eklem ayak bileği idi. Artritis tanısı ile takip edilen hastalar en sık diz ağrısı (%65.3) ve ayak bileği ağrısı (%31.6) ile başvurmuştu. Hastalarda en sık ateş (%36.6), döküntü (%15.8), kas ağrısı (%6.9) ek şikayeti vardı. Romatizmal ateş, reaktif artritis, juvenil idiopatik artritis, poststreptokoksik reaktif artritte en sık diz tutulumu mevcutken, Ig A vaskülit ve ailevi Akdeniz ateşi'nde en sık ayak bileği tutulumu gözlenmiştir.

SONUÇ: Artritis tanısı alan hastada yakınmanın süresi, gezici ve tekrarlayıcı özelliği, hangi eklem tutulduğu, ek yakınma, aile öyküsü, muayene bulguları, akut faz reaktanlarının yüksekliği ve diğer ek laboratuvar tetkikleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Tanıda öykü, fizik muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, laboratuvar bulguları da değerlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Artritis, Juvenil, Bruselloz, Ailevi Akdeniz Ateşi, IgA.

Geliş Tarihi / Received: 02.05.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 06.10.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Muhammed Yaşar KILINÇ

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Neonatoloji Bölümü

E-mail: drmuhammed007@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8057-2815, 0000-0001-6304-6346

Etik Kurul / Ethical Committee: Karaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2015/80).

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this retrospective study, we aimed to evaluate the etiology of arthritis by examining the anamnesis, physical examination and laboratory tests of the patients between 01.01.2012 and 31.12.2014 in Karaman Training and Research Hospital Pediatrics Department.

MATERIAL AND METHODS: The data of 101 patients were retrospectively analyzed. We recorded the results of laboratory investigations, including complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), blood culture, antinuclear antibody (ANA), antistreptolysin-O (ASO), rheumatoid factor (RF), Familial Mediterranean Fever (FMF) gene mutation, and serological tests including hepatitis viruses, human immunodeficiency virus, Salmonella, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumonia*), Chickenpox, Epstein-Barr virus, parvovirus, Rubella, Yersinia, Campylobacter, Brucella, and microbiological tests such as culture were analyzed.

RESULTS: The age at initial presentation ranged from 1 to 17 years (mean: 9.74±3.9). In our study, the M/F ratio of 101 patients was 1.4. Diagnostic analysis revealed that 32% of the patients had transient arthritis, 15% had juvenile idiopathic arthritis (JIA), 12% had acute rheumatic fever (ARF), 10% had IgA vasculitis, 8% had reactive arthritis (RA), 6% had Brucella arthritis, 6% had poststreptococcal reactive arthritis (PSRA), 3% had Familial Mediterranean Fever (FMF), 3% had urticarial vasculitis, 2% had arthritis associated with Kawasaki disease, 2% had septic arthritis, and 1% had viral arthritis. In our study, 45.5% of the patients had a recent upper respiratory tract infection history. Leukocytosis was present in 42.4% of patients, elevated CRP in 45.5%, and elevated ESR in 54.8%. Joint involvement was acute (<2 weeks) in 76.3% of patients, subacute (2-6 weeks) in 4.9%, and chronic (>6 weeks) in 18.8%. The most common complaints were knee pain (57.3%) and ankle pain (31.6%). Additional symptoms included fever (36.6%), rash (15.8%), and muscle pain (6.9%). In patients with ARF, RA, and Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), the knee was the most commonly affected joint, while the ankle was most frequently involved in patients with IgA vasculitis and FMF.

CONCLUSIONS: In patients diagnosed with arthritis, the duration of symptoms, migratory or persistent nature of arthritis, the number of affected joints, associated symptoms, family history, physical examination findings, elevated acute-phase reactants, and additional laboratory tests are key factors may be helpful in the differential diagnosis. Although history and physical examination findings are very important in the diagnosis, laboratory findings are also valuable.

KEYWORDS: Arthritis, Juvenile, Brucellosis, Familial Mediterranean Fever, IgA.

INTRODUCTION

Arthritis is simply defined as inflammation of a joint, which may affect one or more joints and is often accompanied by swelling, redness, tenderness, warmth, and pain during movement (1). Extremity complaints are common in children, accounting for up to 10% of non-well-child visits to pediatricians (2). In contrast, rheumatologic conditions are rare, affecting fewer than 200,000 children in the United States (3). Therefore, clinicians who care for children must have an efficient and effective approach to distinguish arthritis, lupus, and other autoimmune conditions from injuries, infections, tumors, and non-inflammatory causes of extremity complaints (4). Joint pain and swelling are common symptoms of many musculoskeletal and rheumatologic diseases, as well as a wide range of non-rheumatic conditions (5). The differential diagnosis for childhood joint pain and swelling is extensive and includes both benign and serious conditions (6). Assessment of a child with joint pain and/or swelling should be conducted with urgency, especially for conditions with potentially serious consequences (7 - 9). The present study aimed to determine the predisposing factors and etiology of arthritis in children through history, physical examination, and laboratory tests.

MATERIALS AND METHODS

In this study, the files of patients hospitalized with a diagnosis of arthritis (defined as swelling, redness, pain, increased warmth, and loss of function in at least two joints) at Karaman Training and Research Hospital Pediatric Service between January 2012 and December 2014 were retrospectively analyzed and evaluated. We documented patients' age, sex, detailed medical history, physical examination findings, and results of laboratory investigations, including complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), blood culture, Antinuclear Antibody (ANA), Antistreptolysin-O (ASO), Rheumatoid Factor (RF), FMF gene mutation, and serological tests for hepatitis viruses, Human Immunodeficiency Virus, and Salmonella. Results from additional laboratory studies and serological/microbiological evaluations, including cultures for *Mycoplasma*

pneumoniae, Varicella, Epstein-Barr virus, Parvovirus, Rubella, Yersinia, Campylobacter, and Brucella, were also recorded. Electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) results were examined, and radiological imaging including X-ray, ultrasonography, and MRI findings was utilized. Diagnoses were categorized according to the current guidelines published by the American College of Rheumatology, American Rheumatism Association, American Academy of Pediatrics, and American Heart Association.

Ethical Committee

The Institutional Review Board approved the study, and informed consent was obtained from the patient's parents. Additionally, the study received ethical approval from the ethics committee of Karaman University Faculty of Medicine, with the ethics committee number 2015/80.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 15.0. Parametric results were reported as mean $\pm$ standard deviation, while non-parametric results were expressed as percentages. T-tests (Student's T-test) were used for parametric data, and chi-square tests were employed for non-parametric data in one-to-one comparisons. Pearson correlation tests were used for correlation analysis of the case data. Multiple linear regression analyses were conducted for variables showing significant correlation ($r > 0.500$). The statistical significance level was set at $p < 0.05$ for all tests.

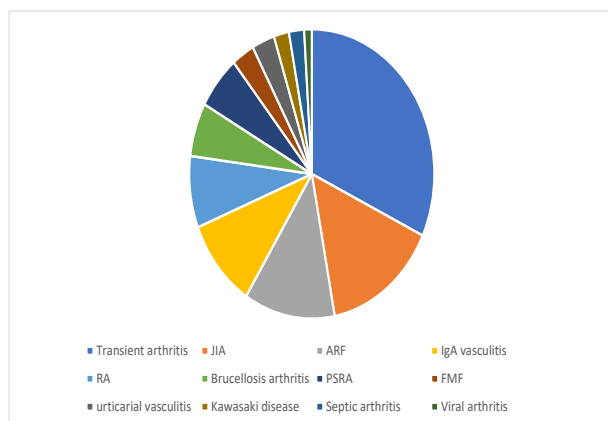
RESULTS

The diagnoses of patients were classified as follows: transient arthritis (32%), JIA (15%), ARF (12%), IgA vasculitis (10%), RA (8%), Brucellosis arthritis (6%), PSRA (6%), FMF (3%), urticarial vasculitis (3%), Kawasaki disease arthritis (2%), septic arthritis (2%), and viral arthritis (1%). The distribution of arthritis cases according to diagnoses is shown in **Graph 1**.

Of the patients, 41.6% [$n=42$] were female, and 58.4% [$n=59$] were male. The male-to-female ratio was 1.4. There was no significant gender difference between the diagnostic groups [$p=0.274$]. The average age at first presentation of the cases was 9.74 ± 3.9 years (range 1-17 years).

Family history was present in 66.7% of FMF patients, 33.3% of brucellosis patients, 13.3% of JIA patients, 8.3% of ARF patients, and 2.5% of RA patients. There was no significant difference in family history between the diagnostic groups.

The patients most frequently presented with knee pain (57.3%) and ankle pain (31.6%). As additional complaints, the patients most frequently presented with fever (36.6%), rash (15.8%), and muscle pain (6.9%). The most common presenting findings are given in **Table 1**.



ARF: Acute rheumatic fever, JIA: Juvenil idiopatik artritisi, PSRA: Poststreptokokal reaktif artritisi, RA: Reaktif artritisi, FMF: Familial Mediterranean Fever

Graph 1: Distribution of Arthritis Cases According to Diagnoses

Table 1: The most common presenting findings

	n	%
Fever	37	36,6
Rash	16	15,8
Abdominal pain	7	6,9
Muscle pain	9	8,9
Weakness	8	7,9
Other	5	4,9

The most common physical examination findings were fever in FMF, brucellosis, septic arthritis patients, rash in urticarial arthritis patients, lymphadenopathy, and murmur in Kawasaki patients, murmur in ARF patients, and abdominal tenderness in IgA vasculitis and FMF patients.

Asymmetric joint involvement was seen especially in ARF (100%) and Kawasaki disease (100%), while symmetrical joint involvement was most common in IgA vasculitis (80%). When the distribution of patients according to joint involvement time was examined, 76.3% acute, 4.9% subacute, and 18.8% chronic joint involvement was observed. While acute joint involvement was observed in

most cases, chronic joint involvement was found in JIA (53.3%) and urticarial arthritis (66.6%).

When joint involvement was examined according to the diagnoses, the most common knee involvement was observed in ARF, RA, JIA, and PSRA, while the most common ankle involvement was observed in IgA vasculitis and FMF

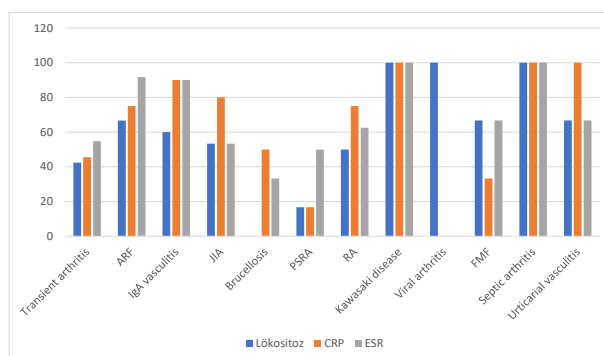
Table 2.

Table 2: Joint involvement

Diagnosis	Knee	Ankle	Hip	Elbow
Transient arthritis	12 (36%)	6 (18%)	16 (48,6%)	1 (3%)
ARF	7 (58,3%)	3 (25%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)
IgA vasculitis	2 (20%)	8 (80%)	0	0
JIA	8 (53,3%)	5 (33,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Brucellosis	3 (50%)	2 (33,3%)	5 (83,3%)	0
PSRA	4 (66,7%)	1 (16,7%)	0	0
RA	6 (60%)	1 (10%)	2 (20%)	0
Kawasaki disease	1 (50%)	1 (50%)	0	0
Viral arthritis	1 (100%)	0	0	0
FMF	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	0
Septic arthritis	1 (50%)	0	1 (50%)	0
Urticarial vasculitis	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)

ARF: Acute rheumatic fever, JIA: Juvenil idiopatik artritisi, PSRA: Poststreptokokal reaktif artritisi, RA: Reaktif artritisi, FMF: Familial Mediterranean Fever

Leukocytosis was detected at a rate of 67% in ARF, FMF, and urticarial arthritis, 53% in JIA, and 100% in Kawasaki disease, viral arthritis, and septic arthritis. CRP and ESR elevation were 92% in ARF, 53% in JIA, 62% in RA, 100% in Kawasaki disease and septic arthritis, and 67% in FMF and urticarial arthritis. The highest mean leukocyte count was detected in septic arthritis and Kawasaki disease, and the highest mean CRP and ESR were found in Kawasaki disease. If complaints of fever and rash are accompanied by high levels of acute-phase reactants, more serious pathologies should be considered as the cause of arthritis. Leukocytosis, CRP, and ESR elevation in the percentage of the cases according to the diagnoses are shown in **Graph 2**.



ARF: Acute rheumatic fever, JIA: Juvenil idiopatik artritisi, PSRA: Poststreptokokal reaktif artritisi, RA: Reaktif artritisi, FMF: Familial Mediterranean Fever

Graph 2: Leukocytosis, CRP and ESR elevation in percentage of the cases

45.5% of transient arthritis patients had a history of recent upper respiratory tract infection, and 4% had a history of trauma. Recovery was observed in 79% of the patients within 2 weeks.

JIA was of the polyarticular type in 5 patients (33.3%), oligoarticular type in 6 patients (40%), and systemic type in 4 patients (26.7%). In our study, positive ANA rates in JIA were found as 66% in oligoarticular type, 100% in polyarticular RF (+) type, and 50% in polyarticular RF (-) type. Uveitis was not observed in any of the patients.

75% of ARF patients had a history of recent upper respiratory tract infection. Murmur was detected in 58.3% of the cases. 66.7% of patients had ASO elevation. PR length was present in 8 cases (67%). Mitral insufficiency and 16.7% aortic insufficiency were found in 75% of the patients. Four of the 6 patients diagnosed with PSRA had a history of previous upper respiratory tract infection. 66.7% of patients had ASO elevation.

Patients with RA had a recent history of acute gastroenteritis, 5 of them had salmonella, and 3 had Shigella in the stool culture of 8 patients. Of the 6 patients diagnosed with Brucellosis, 2 had unpasteurized cheese, and 2 had a family history. 2 of the patients had leukopenia. M694V heterozygous mutation in the MEFV gene was found in 2, and M694V homozygous mutation in the MEFV gene in 1 of the 3 patients diagnosed with FMF.

DISCUSSION

Joint complaints in a child can be the first sign of many different diseases. Joint pain and arthritis can have numerous causes, which can be difficult to distinguish. Unfortunately, there is no standard diagnostic approach to investigate arthritis in children. The prevalence of any musculoskeletal problem is significantly higher in males than in females worldwide (9). However, in our study, we found no difference in diagnosis distribution between genders.

Differences have been reported in the rates of arthritis causes in the literature. Mostly, arthritis is reported as the most common cause of toxic synovitis, although in some studies, JIA and septic arthritis have also been reported as the most common causes of arthritis (9 - 12). In our study, the causes of arthritis were transient arthritis, JIA, ARF, IgA vasculitis, RA,

brucellosis arthritis, PSRA, FMF, urticarial vasculitis, Kawasaki disease arthritis, septic arthritis, and viral arthritis in descending frequency.

The first admission age of our cases with arthritis was between 1-17 years (mean 9.7 ± 3.9). When the age distribution was examined, no significant difference was found. In our study, transient arthritis was in the first place with a rate of 32%. Consistent with the literature, the mean age of patients with transient arthritis was 9.7 (13).

In patients with transient arthritis, hip joint involvement was more frequent, with a rate of 48.6%, which was consistent with other studies (9, 14). Kastrissianakis et al. (15) reported that patients had transient pre-arthritis upper respiratory tract infection and gastroenteritis symptoms. In our study, 45.5% of the patients had a recent history of upper respiratory tract infection. Again, consistent with the literature, improvement was observed in 79% of the patients within 2 weeks (16).

In our study, JIA was the second most common cause of arthritis. According to the literature, oligoarticular JIA, a subgroup of JIA, was found at a higher rate in our study (17). The rates of ANA (+) in JIA subtypes were consistent with the literature (18).

The third leading cause of arthritis was ARF with 12%. While these two studies were consistent with the rates of 15% and 18% stated for ARF (11,19), they were not compatible with the rates of 9%, 38.6%, and 41% found in three more recent studies conducted in our country (20 - 22). Although it is thought that the difference between studies is due to regional variation, it shows that ARF is still a very important health problem in developing countries such as ours. In a study, PR prolongation was found with a frequency of 17.3% in patients diagnosed with ARF (23). In our study, PR prolongation was found in 66.7% of patients diagnosed with ARF. Although, remarkably, the PR prolongation is higher than in the literature, it was not considered correct to generalize due to the low number of cases. ASO elevation was present in 66.7% of ARF patients. Consistent with our study, ASO elevation was found to be significantly higher in two other studies (22, 24).

In our study, IgA vasculitis was the fourth most common etiology of arthritis (10%). In a thesis

study, the frequency of IgA vasculitis was found to be 5.5% in patients with arthritis (24). Our IgA vasculitis patients often had ankle involvement, which was consistent with other studies (25, 26). While leukocytosis was detected in 60% of our patients with IgA vasculitis, it was found in 78% in another retrospective study (27).

RA was detected in 8% of our patients. In our study, large joint involvement was more common, which was consistent with the literature (28). Evidence of infection was found in all patients with RA; *Salmonella* Typhimurium was grown in the stool cultures of five patients, and *Shigella flexneri* was grown in the stool cultures of three patients. In the study of Riise et al. (9), evidence of infection was found in 27% of the patients, and no infectious agent was found in the remaining patients with RA.

Brucellosis still maintains its importance in our country and other developing countries. In our study, the rate of brucellosis in the etiology of arthritis was found to be 6%. Various studies in children have shown that the rate of arthritis in patients with brucellosis differs. This rate ranged between 5.7-85% (29 - 31). The most common involvement was in the sacroiliac joint. Brucellosis can progress with many different signs and symptoms. Therefore, this disease should be considered, especially in regions where *Brucella* is endemic.

In our study, unlike the studies on the etiology of arthritis, FMF arthritis was detected much more frequently with a rate of 3%. Since FMF disease is common in our country, FMF should be considered in the differential diagnosis of patients with recurrent fever, abdominal pain, and joint complaints.

Septic arthritis, which was found with a frequency of 3% in our study, was characterized by single joint involvement, by the literature. The most common large joint involvement was hip, knee, and shoulder (32, 33). In various studies, it has been reported that 22-59% of patients with septic arthritis have growth in blood culture (2). *S. aureus* was grown in the blood culture of our patients with septic arthritis.

In our study, the most frequently involved joints in all cases were the knee (65.3%), ankle (31.6%), and hip (15.6%), similar to other studies (9,21).

Except for cases with IgA vasculitis, our patients frequently presented with asymmetric joint involvement, as found in other studies (19).

Many infectious, rheumatic, hematological, or orthopedic diseases can cause arthritis in childhood. As a result, in single joint involvement with fever, infections should be considered first, and especially the possibility of septic arthritis and osteomyelitis should be evaluated. In our country, brucellosis and salmonellosis should be considered in the differential diagnosis of hip joint and waist pain accompanied by fever. All cases of acute migratory polyarthritis, especially in school-age children, should be evaluated for acute rheumatic fever until proven otherwise in our country.

In our study, we aimed to highlight various differential diagnoses and features in the etiology of arthritis. The importance of differential diagnosis remains significant due to the absence of a universally accepted diagnostic algorithm and the limitations of definitive diagnosis through laboratory and imaging studies. Considering regional variations in differential diagnosis, detailed anamnesis, and physical examination retain their significance. It's imperative to inquire about family history. In childhood arthritis accompanied by fever and rash, elevated levels of acute phase reactants should raise suspicion for serious causes of arthritis. Developing an algorithm for approaching arthritis based on studies conducted on childhood arthritis in our country is necessary.

REFERENCES

1. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: Update. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(6): 368-78.
2. Zangwill KM, Meyer MM. Pediatric arthritis in children: Current concepts and management. *Pediatrics in Review*. 2019;40(4):193-201.
3. Klepikov P, Schulert GS. Early recognition and management of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(5):423-28.
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
5. Hersh AO, Prahalad S. Juvenile idiopathic arthritis: Advances in treatment and strategies for health care delivery. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2015;1(2):168-80.

- 6.** Wedderburn LR, McHugh NJ, Woo P. Juvenile dermatomyositis: Pathogenesis, clinical features, and recent advances in therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(3):171-82.
- 7.** Severino G, Anton J. The complexities of childhood systemic lupus erythematosus: Clinical presentation and management. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020;58(3):289-306.
- 8.** Vanderbilt JN, Mejia A, Goldenring JR. Advances in the understanding of systemic lupus erythematosus in children. *Journal of Pediatric Rheumatology*. 2020;18(1): 101-15.
- 9.** Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and treatment. *Rheumatology and Therapy*. 2016;3(2): 187-207.
- 10.** Moe N, Leivseth G, Skogholt AH, Nordal E, Rygg M. Long-term outcomes in Norwegian children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2019;17(1): 42.
- 11.** Vanderhoef CN, Rabinovich CE. Juvenile idiopathic arthritis in children: Classification and treatment updates. *Pediatric Clinics of North America*. 2016;63(5): 1021-45.
- 12.** Chang C, Gershwin ME. Advances in the diagnosis of juvenile arthritis and its mimickers. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(5):102497.
- 13.** Kahn PJ, Weiss PF. Diagnosing and managing septic arthritis in children. *Current Opinion in Rheumatology*. 2019;31(5):459-65.
- 14.** Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA. Toward precision medicine in childhood arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(5):527-33.
- 15.** Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O. Transient synovitis and juvenile arthritis: A comparison of outcomes. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2015;35(5): 492-97.
- 16.** Sandborg CI, Mellins ED. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(5):568-75.
- 17.** Shiff NJ, Oen K. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis: New insights in diagnosis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(3):151-62.
- 18.** Petty RE, Laxer RM. Pediatric rheumatology: Recent advances in understanding and therapy. *Pediatric Clinics of North America*. 2020;67(3):631-45.
- 19.** Giancane G, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: Update on classification and treatment. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(1):9.
- 20.** Lehman TJ, Marti G, Tomaino J. The role of imaging in pediatric rheumatology. *Journal of Pediatric Rheumatology*. 2017;15(2):85-95.
- 21.** Mellins ED, McMahan CJ. Cytokine networks in juvenile idiopathic arthritis: Pathways to targeted therapies. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(7):47.
- 22.** Nanda K, Singh S. The challenges of diagnosing juvenile idiopathic arthritis. *Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(6):546-53.
- 23.** Kimura Y, Southwood TR. Clinical guidelines for pediatric rheumatic diseases: Recent updates and future directions. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019;33(6):101491.
- 24.** Kavanagh A, Tangye SG, Goodnow CC. Advances in understanding genetic predispositions to juvenile idiopathic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(9):489-99.
- 25.** Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: The evidence for recommendations. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):57.
- 26.** Luo Y, Zhang Z. Advances in the diagnosis and treatment of Henoch-Schönlein purpura. *Journal of Clinical Pediatrics*. 2019;37(4):310-7.
- 27.** Gershwin ME, Selmi C. Advances in the classification and treatment of reactive arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2019;104:102339.
- 28.** Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis: Continued advances in diagnosis and treatment. *Journal of Pediatrics*. 2017;183:60-6.
- 29.** Mathew AJ, Ravindran V. Update on Brucellosis in children: Pathogenesis and treatment. *Current Rheumatology Reports*. 2020;22(4):14.
- 30.** Eskola PJ, Fagerlund H, Mäkelä E. Childhood Brucellosis: Epidemiology, clinical presentation, and treatment. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020; 26(6):611-16.
- 31.** El-Sayed A, Awad W. Human brucellosis: Updates on the pathogenesis and treatment. *Journal of Infection and Public Health*. 2018;11(6):563-9.
- 32.** Petridis N, Janssen G. Current trends in the management of septic arthritis in children. *Pediatric Rheumatology*. 2020;18(1):63-72.
- 33.** Caksen H, Ozbek E, Yildirmak Y. Septic arthritis in children: Diagnostic updates and therapeutic approaches. *Pediatrics International*. 2017; 59(4): 367-74.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN AİLELERİNİN ANKSİYETE DURUMLARININ MEMNUNİYETLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

THE EFFECT OF ANXIETY STATUS OF FAMILIES OF PATIENTS HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT ON THEIR SATISFACTION

Emel KÜLEKÇİ¹, Sibel YILMAZ ŞAHİN², Emine İYİGÜN³

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Hemşirelik Fakültesi

ÖZET

AMAÇ: Yoğun bakımlarda yatan hastaların yakınları, hastalarına dair kaygı ve ölüm korkusunu yoğun bir şekilde yaşarlar, bu nedenle de yoğun bakım personeli tarafından desteklenmeye gereksinim duyarlar. Hasta yakınları ile etkili iletişim kurularak, kaygıların azaltılması ve memnuniyetin yükseltilmesi sağlık hizmetinin sunumunda oldukça önemlidir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeylerinin memnuniyet düzeyleri ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu araştırma kesitsel ve ilişkisel tipte bir araştırma olup Ekim 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında Ankara ilinde bir devlet hastanesinde ikinci düzey yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların 108 yakını ile yürütülmüştür. Araştırmada veriler, Kişisel Bilgi Formu, Beck Anksiyete Ölçeği ve Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği ile toplanmıştır.

BULGULAR: Beck Anksiyete Ölçeği toplam puan ortalaması $17,55 \pm 11,43$, Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği toplam puan ortalaması ise $73,09 \pm 19,18$ olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının anksiyete puanları ile memnuniyet puanları arasında zayıf derecede ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r = -0,208$ - $-0,275$, $p < 0,05$).

SONUÇ: Bu çalışmada ikinci düzey yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının orta düzeyde anksiyete ile yüksek düzeyde memnuniyete sahip olduğu ve anksiyete düzeyi azaldıkça memnuniyet düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Yoğun bakımlarda yatan hastaların yakınlarının memnuniyet düzeylerinin yükseltilmesi için, hasta yakınları bakım sürecinin bir parçası olarak ele alınmalı, hasta ile birlikte bütüncül olarak düşünülmeli ve gereksinimleri mutlaka değerlendirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Aile, Anksiyete, Hasta Yakını, Memnuniyet, Yoğun Bakım.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Relatives of patients in intensive care units commonly experience heightened levels of anxiety and fear of death concerning their loved ones, thus need to be supported by hospital staff. Establishing effective communication with patient relatives is significantly important in reducing anxiety levels and enhancing satisfaction in the delivery of healthcare services. This study aimed to examine the relationship between anxiety levels and satisfaction levels of relatives of patients hospitalized in intensive care unit.

MATERIAL AND METHODS: This research is a cross-sectional and correlational type research and was conducted with 108 relatives of patients hospitalized in the second level intensive care unit at a public hospital in Ankara between October 2019 and April 2020. Data were collected with the Personal Information Form, Beck Anxiety Inventory and the Satisfaction of the Families of the Intensive Care Unit Patients Scale.

RESULTS: Beck Anxiety Inventory mean total score was 17.55 ± 11.43 , and the mean score of The Satisfaction of the Families of the Intensive Care Unit Patients Scale was 73.09 ± 19.18 . It was determined that there was a weak and negatively statistically significant relationship between the anxiety scores and satisfaction scores of the relatives of patients in the intensive care unit ($r = -0.208$ - -0.275 , $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: In this study, it was observed that relatives of patients admitted to a secondary level intensive care unit exhibited moderate levels of anxiety and high levels of satisfaction. Furthermore, it was found that as anxiety levels decreased, satisfaction levels increased. In order to increase the satisfaction level of relatives of patients in intensive care units, relatives should be considered as a part of the care process, should be considered holistically with the patient, and their needs should be evaluated.

KEYWORDS: Family, Anxiety, Patient Relatives, Satisfaction, Intensive Care.

Geliş Tarihi / Received: 23.03.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 06.10.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Öğr. Gör. Dr. Emel KÜLEKÇİ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

E-mail: emelkulekci@yiu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8035-8982, 0000-0003-2589-9756, 0000-0002-2276-615X

Etik Kurul / Ethical Committee: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (30.04.2019/19-175).

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri doğaları gereği stresli ortamlardır. Yoğun bakım hastalarının diğer hasta gruplarına göre hastalık şiddetleri daha yüksektir. Bu durum mortalite ve morbiditeyle doğrudan ilişkilidir (1). Yoğun bakım ünitelerinin stresi, hastalar kadar hasta yakınlarını da etkilemekte olup, hatta bazen bir kriz durumu oluşturduğu kabul edilmektedir (2). Hastanın beklenmedik bir durumla karşılaşması ve hastada akut olarak gelişen bulguların varlığı, hasta yakınlarında anksiyete oluştururken diğer yandan hastası ile ilgili ölüm korkusunu yaşamasına da neden olabilmektedir (3). Bu nedenle yoğun bakım hasta yakınlarının anksiyete düzeyinin yatarak tedavi alan diğer hasta yakınlarına göre daha yüksek olduğu değerlendirilmektedir (4).

Yoğun bakım hastalarının tedavi sürecini ve akut gelişen değişiklikleri hasta yakınlarına bildirmek, hasta yakınlarının anksiyetesini gidermek için oldukça önemlidir. Hasta yakınlarının, hastalarını güvende hissetmeleri için, hastane personeli tarafından anlaşılmasına, desteklenmesine ve yoğun bakım ekibi tarafından bilgilendirilmesine gereksinimleri vardır (5). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda birçok ülkede hasta yakınlarının yeterince bilgilendirilmediği, hasta ziyaretlerinin sınırlandırıldığı, hasta yakınlarının hastanın bakımına katılmasına izin verilmediği bildirilmektedir (6). Yoğun bakım hastalarına bakım ve tedavi verilmesi kadar, bu zor dönemde hasta yakınlarına da destek olunması yoğun bakım ekibinin görevleri arasındadır (7). Ancak yoğun bakım ünitelerinde sağlık profesyonelleri kritik hastanın bakım ve tedavisini planlarken hastada hayati tehdit oluşturan durumlara öncelik vermesi nedeniyle hasta yakınlarının gereksinimlerini ihmal edebilmekte veya gözden kaçırabilmektedir (6). Bunun yanında, yoğun bakım hasta yakınları genellikle kendi ihtiyaçlarını önceliklendiremezler, neticesinde fiziksel ve zihinsel sağlık sorunlarının insidansı da artar (8). Yapılan çalışmalarda, yoğun bakım ünitesine yatan hastaların yakınlarında ortaya çıkan problemlerin başında uykusuzluğun geldiği (9), fiziksel ve zihinsel sağlığın belirleyicisi olan uykusuzluğun da sinirlilik, dikkat eksikliği, immün sistemde gerileme, karar verme ye-

teneğinde zayıflama, stres ve depresyon gibi olumsuz durumlara neden olduğu bildirilmiştir (10). Hastalarının adına karar verme veya taburcu olduktan sonra hastalarına bakım sağlama becerileri bozulabileceği için yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının gereksinimlerinin de göz önünde bulundurulması oldukça önemlidir (11). Bu nedenle hemşirelik bakımında hastanın çevresi ile bir bütün olarak kabul edilip, iyileşme sürecinde ailenin de hastaya olumlu katkılarının olacağı hatırlanmalıdır (5).

Hasta yakınları, yoğun bakım hastalarının genel durum ve bilinç düzeyindeki değişikliklerinden dolayı tedavinin yönlendirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu roller, yoğun bakım hastalarının yakınlarında ruhsal olarak ciddi bir yük oluşturmaktadır. Hasta yakınlarıyla oluşturulacak olan etkili ve sağlıklı iletişim ile hasta yakınlarının ruhsal yükü hafifletmekte, memnuniyet düzeyi artmakta ve psikolojik durumu olumlu yönde etkilenmektedir (12). Yoğun bakım hastalarının yakınlarının sadece birer ziyaretçi olmadığı, hastalarının tedavi süreçlerini takip edip ve onların sorumluluklarını alan kişiler olduğu unutulmamalıdır. Yoğun bakım sürecini iyileştirmek için hasta yakınlarının da bu süreçte ekibe dahil edilerek memnuniyetlerinin artırılması sağlanmalıdır. Ayrıca, hasta yakınları ile etkili bir iletişim kurularak yükseltilememnuniyet, sağlık hizmetinin önemli bir göstergesini oluşturmaktadır (13). Hasta yakınlarının endişelerini dinleyerek, gereksinimlerini belirleyerek, bunlara yönelik hemşirelik bakımı uygulamak; ailenin yoğun bakım sürecinden memnuniyetinin artmasını sağlayabilir. Böylece memnuniyetin artması ile hem hemşirelik hem de kurumun bakım kalitesinin yükselmesi sağlanabilir.

Yoğun bakıma kabul edilen hasta özelliklerinin, yoğun bakım düzeylerine göre farklılık gösterdiği bilinmektedir (14). Bu farklılıktan yola çıkarak hasta yakınlarının anksiyete ve memnuniyet düzeylerinin de etkilenebileceği düşünülmektedir. Bu çalışma ikinci düzey yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeylerinin yoğun bakım ortamından ve yoğun bakım çalışanlarından kaynaklı memnuniyet ile arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışma sonuçları ile, hasta yakınlarının temel

beklentilerinin daha iyi anlaşılmasına, hemşirelik bakımının geliştirilmesine, aynı zamanda kurumların sunduğu hizmet kalitesinin artmasına olanak sağlanacağı değerlendirilmektedir.

Araştırma Soruları

- 1.Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeyleri nedir?
- 2.Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının memnuniyet düzeyleri nedir?
- 3.Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının anksiyete durumları ile memnuniyet durumları arasında bir ilişki var mıdır?

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, kesitsel ve ilişkisel tipte bir çalışmadır.

Evren ve Örneklem

Araştırma evrenini Ankara ilinde bir devlet hastanesinin ikinci düzey yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınları oluşturmuştur. İkinci düzey yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, postoperatif takip edilen ya da tekli organ yetmezliği bulunan hastalardır. Bu araştırma kesitsel tipte bir araştırma olduğu için örneklem hesaplamasına gidilmemiş olup; gerekli izinlerin alınmasının ardından Ekim 2019 - Nisan 2020 tarihleri arasında ikinci düzey yoğun bakım ünitesinde en az bir hafta süreyle yatışını tamamlamış hastaların yakınları araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Veri Toplama

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınları, yoğun bakım bilgilendirme odasında araştırma hakkında bilgilendirilmek suretiyle çalışmaya katılmaları için davet edilmişlerdir. Araştırmaya katılmayı kabul eden hasta yakınlarına gerekli açıklamalar yapılmış ve yazılı onamları alınmıştır. Veriler anket yöntemi ile yüz yüze olarak toplanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri; Kişisel Bilgi Formu, Beck Anksiyete Ölçeği ve Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği ile toplanmıştır. Araştırmacı tarafından hazırlanan Kişisel Bilgi Formunda hastanın

tanısını ve hasta ailelerinin demografik özelliklerini içeren sekiz soruya yer verilmiştir.

Beck Anksiyete Ölçeği; Beck ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir (15). Türkçeye uyarlanması Ulusoy ve ark.nın (16) yapmış olduğu çalışmada güvenirlik katsayısı Cronbach Alfa 0.93 olarak bildirilmiştir. Beck Anksiyete Ölçeği'nde kişilerin endişeli veya kaygılı olduklarında yaşadıkları 21 belirtiye yer verilmiştir. Uygulanan faktör analizine göre ölçek; "subjektif anksiyete" (1-4-5-7-8-9-10-11-14-15-16-17-19) ve "somatik belirtiler" (2-3-6-12-13-18-20-21) olarak iki faktörden oluşmaktadır. Her maddede bulunan belirti için hasta yakınlarından son bir hafta içinde rahatsızlık verme derecesine göre; "0" Hiç, "1" Hafif düzeyde beni pek etkilemedi, "2" Orta düzeyde hoş değildi ama katlanabildim, "3" Ciddi düzeyde dayanmakta çok zorlandım seçeneklerinden birini işaretlemeleri istenmiştir. Toplam puan 0-7: minimal düzey anksiyete, 8-15: hafif düzey anksiyete, 16-25: orta düzey anksiyete, 26-63: şiddetli düzey anksiyete olarak değerlendirilmektedir.

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği; Heyland ve Tranmer'ın (17) yaptığı geçerlilik ve güvenirlik çalışması sonrasında 2007'de Wall ve ark. (18) ölçeği yeniden tanımlamış, kısaltmış, geçerlilik ve güvenirlik çalışmasını yapmıştır. 2014 yılında Taştan ve ark. (19) ölçeğin Türkçe geçerliliğini yaparak, Cronbach Alfa güvenirlik katsayısını 0.95 olarak bildirmiştir. Anket 24 öge ve üç alt boyuttan oluşmaktadır. Katılımcılar, her madde için beş noktalı likert tipi ölçekte 1 ve 5 arasındaki en uygun değeri işaretler (5=mükemmel, 1=kötü). Öge değerleri 0-100 arasında değişmektedir. Daha yüksek değerler artan memnuniyeti göstermektedir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın verileri; International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) Statistics for Windows Version 22.0. programında sayı, yüzdelik, ortalama, standart sapma ve korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk ile değerlendirildi. Veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Ölçeklerin güvenirliği Cronbach Alpha değeri ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ kabul edildi.

Etik Kurul

Çalışmanın yürütülebilmesi için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 19/175 Tarih: 30.04.2019) onay alınmıştır. Araştırmanın örneklemini oluşturan hasta yakınlarına çalışmanın amacı açıklanmıştır. İsteklilik ve gönüllülük ilkesi doğrultusunda hasta yakınları bilgilendirilmiş, yazılı onayları alınmıştır. Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak çalışma yürütülmüştür.

BULGULAR

Bu araştırma, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların toplam 108 yakını ile yürütülmüştür. Yatan hastaların çoğunluğunu Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) (%38), Diyabet (%13) ve Pnömoni (%11) tanısı ile izlenen hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada hasta yakınlarının %50.9'unun kadın ve yaş ortalamalarının 44 ± 13.30 olduğu belirlenmiştir. Hasta yakınlarının %43.5'inin yatan hastaların çocuğu olduğu ve %44.4'ünün ilde yaşadığı tespit edilmiştir. Hasta yakınlarının %34.3'ünün lise mezunu olduğu, %50.0'inin çalıştığı ve %63.9'unun daha önce hastanede yatış tecrübesinin olmadığı saptanmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hasta Yakınlarının Bazı Demografik Özellikleri (n=108)

	n	%
Yaş Ortalaması $\pm$ SS (yıl)	44 $\pm$ 13,30	
Cinsiyet		
Kadın	55	50.9
Erkek	53	49.1
Hastaya yakınlığı		
Çocuğu	47	43.5
Akrabası	24	22.2
Eşi	18	16.7
Kardeşi	12	11.1
Anne-babası	7	6.5
Yaşadığı yer		
İl	48	44.4
İlçe	37	34.3
Köy	23	21.3
Eğitim durumu		
Okur-yazar değil	9	8.3
Okur-yazar	9	8.3
İlköğretim	12	11.1
Ortaöğretim	11	10.2
Lise	37	34.3
Üniversite	23	21.3
Lisansüstü	7	6.5
Çalışma durumu		
Çalışıyor	54	50.0
Çalışmıyor	40	37.0
Emekli	14	13.0
Hastanede yatış tecrübesi		
Evet	39	36.1
Hayır	69	63.9

Tablo 2'de yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının anksiyete düzeyleri görülmektedir. Yapılan analizde Beck Anksiyete Ölçeği toplam puan ortalamasının (17.55 ± 11.43) orta düzey olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2: Beck Anksiyete Ölçeği Toplam Puan Ortalaması Dağılımı (n=108)

Beck Anksiyete Ölçeği	Min.	Max.	Ort $\pm$ SS
Toplam Puan	0	55	17.55 $\pm$ 11.43

Tablo 3'te yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının memnuniyet ve alt boyutları toplam puan ortalamaları yer almaktadır. Bu çalışmada, sırasıyla yüksek memnuniyetin karar verme (80.09 ± 22.55), bakım (71.95 ± 20.08) ve bilgilendirme (69.75 ± 22.43) alt boyutlarında olduğu saptanmıştır.

Tablo 3: Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği Alt Boyutları ve Toplam Puan Ortalamalarının Dağılımı (n=108)

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği	Min.	Max.	Ort $\pm$ SS
Alt Boyutlar			
Bakım	17.31	100.00	71.95 $\pm$ 20.08
Karar verme	.00	100.00	80.09 $\pm$ 22.55
Bilgilendirme	8.33	100.00	69.75 $\pm$ 22.43
Toplam Puan	18.75	100.00	73.09 $\pm$ 19.18

Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının memnuniyet toplam puan ortalamasının (73.09 ± 19.18) da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının anksiyete ve memnuniyet durumları arasındaki ilişki, **Tablo 4'te** verilmiştir. Ölçekler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.003$).

Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının anksiyete durumu ile memnuniyet durumu toplam puanları arasında negatif yönde ve zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0.283$, $p=0.003$). Ayrıca Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının anksiyete durumu ile memnuniyet alt boyutları olan bakım, karar verme ve bilgilendirme toplam puanları arasında da aynı şekilde negatif yönde ve zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0.275$, $p=0.004$, -0.208 , $p=0.031$, -0.230 , $p=0.017$).

Tablo 4: Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Anksiyete ile Memnuniyet ve Alt Boyut Durumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (n=108)

	Memnuniyet		Bakım		Karar Verme		Bilgilendirme	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Anksiyete	-0.283	0.003	-0.275	0.004	-0.208	0.031	-0.230	0.017

r: Spearman korelasyon, p < 0.05

Tablo 5'te yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının hastanede yatış tecrübesi ile memnuniyet ve alt boyutları toplam puan ortalamaları arasındaki fark yer almaktadır. Hastanede yatış tecrübesi olanların memnuniyet alt boyutu karar verme ile arasında istatistiksel bir fark bulunmazken ($p=0.347$) bakım, bilgilendirme ve memnuniyet toplam puan ortalaması arasında istatistiksel bir fark saptanmıştır ($Z=-2.03$, $p=0.042$, $Z=-2.55$, $p=0.011$, $Z=-2.09$, $p=0.036$).

Tablo 5: Hastanede Yatış Tecrübesi ile Memnuniyet ve Alt Boyut Durumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (n=108)

		Memnuniyet		Bakım		Karar Verme		Bilgilendirme	
		Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
Hastanede Tecrübesi	Yatış	-2.09	0.036	-2.03	0.042	-0.94	0.347	-2.55	0.011

Z: Mann-Whitney U Testi, p < 0.05

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesine yatışlar hastaları olduğu kadar hasta yakınlarını da olumsuz olarak etkilemektedir (20). Yabancı ortam, kurallar, kısıtlı ziyaret saatleri krize neden olurken, bozulan aile düzenleri, kişilerin endişe ve anksiyete seviyelerini arttırmaktadır (2). Anksiyetenin bireyler üzerinde algılama ve karar verme yeteneğinde azalma gibi birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle anksiyete düzeyi yüksek olan hasta yakınlarının hastane ortamında ya da taburcu olduktan sonra hastalarının bakımına katılması mümkün olamamaktadır (11). Ayrıca hasta yakınının anksiyetesinin sağlıkta kalite göstergelerinden biri olan hasta memnuniyetini de olumsuz etkilediği bildirilmektedir (21). Hasta memnuniyeti, hastanın beklentilerinin karşılanmasına ya da verilen hizmetin algılanmasına bağlıdır. Memnuniyet, geçmiş deneyimlerden ve bireysel-toplumsal değerlerden etkilenen bir kavramdır (22). Bir kalite ölçütü olan hasta memnuniyetinin ölçülmesi, sağlık bakım sistemlerinin geliştirilmesi için de son derece önemlidir (23).

Bu çalışmada, ikinci düzey yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının anksiyete ve mem-

nuniyet durumları incelenmiş olup, Beck Anksiyete Ölçeği toplam puan ortalaması orta düzey olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınları ile yapılan bir çalışmada anksiyetenin yaygın ve yüksek olarak gözlemlendiği ifade edilmektedir (24). Başka bir çalışmada yoğun bakım hasta yakınlarının %80'inin sınırdan anksiyete belirtileri gösterdiği saptanmıştır (25). Covid-19 pandemisi sürecinde yapılan bir çalışmada da hasta yakınlarının %44,4'ünün ciddi düzeyde anksiyete yaşadığı belirlenmiştir (26). Çalışmada bulunan anksiyete sonucunun orta düzeyde olması, yoğun bakım ünitesinin ikinci düzey olmasından yani hastaların üçüncü düzey yoğun bakım hastaları kadar komplike ve ağır olmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada, Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği toplam puan ortalaması yüksek olarak belirlenmiştir. Benzer sonuçlar; Kaplan et al. (27), Danielis et al. (28), Hamed et al. (29), Viana et al. (30), Erdal ve ark. (1), Akdağlı Ekici (31), Taştan ve ark. (19), Aydın ve ark. (32) tarafından da ortaya konulmuştur. Çalışmada bulunan yüksek memnuniyet düzeyinin, orta anksiyete düzeyinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sırasıyla memnuniyetin alt boyutları olan karar verme, bakım ve bilgilendirmenin de benzer bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Taştan ve ark.'nın (19) yapmış olduğu çalışmada bulunan sonuçlar da benzer şekildedir. Ölçek alt boyutları, bakım, karar verme ve bilgilendirme memnuniyeti olarak üç kategoride ele alınmıştır. Bakım memnuniyeti, hasta yakınlarının hastalarına verilen sağlık hizmetini ne düzeyde algıladıklarını değerlendirirken, karar verme memnuniyeti hastaları ile alınan kararlara hasta yakınlarının ne düzeyde dahil edildiğini ortaya koymaktadır. Diğer bir alt boyut olan bilgilendirme ise, hasta yakınlarının doktor ve hemşireler tarafından ne sıklıkla ve ne kadar tutarlılıkla bilgilendirildiğini tespit etmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bilgilendirme alt boyutunda duyulan memnuniyet daha düşüktür. Haave ve ark.'da (33) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır. Oysa ki, yoğun bakım hasta yakınlarının en önemli beklentisi hastası hakkında sık ve doğru bilgiye sahip olmaktır. Hastaları hakkında bilgi edinmenin, hasta yakınlarının kendilerini iyi hissetmelerini ve dolayısıyla anksiyetelerini azaltarak

memnuniyet düzeylerinin artmasını sağlayacağı ifade edilmiştir (19). Öte yandan hemşire ve doktorların hastalarla ilgi düzeyleri incelendiğinde, hasta yakınlarının hemşirelerin ilgisinden daha yüksek oranda memnun oldukları belirlenmiştir. Hemşire ve doktorlar tarafından bilgilendirilme sıklıkları değerlendirildiğinde yine benzer bir şekilde hemşireler tarafından yapılan bilgilendirilme memnuniyetlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar Taştan ve ark.'nın (19) çalışma sonuçları ile farklılık göstermektedir. Bu farklılığın çalışmanın yapıldığı yoğun bakım ünitesinde hemşire sayısının doktor sayısının üzerinde olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Doktorlara ulaşmada karşılaşılan sorunlar nedeniyle, hasta yakınlarının hastaları hakkında bilgilendirme konusunda memnuniyetleri istenilen düzeyde değildir. Hasta yakınlarının bilgi ihtiyaçları göz önünde bulundurularak sistematik bilgi akışını düzenleyen tedbirler alınması faydalı olabilir. Çalışmada ulaşılan sonuçlar, yoğun bakım ünitesinde verilen bakımın genel olarak hasta yakınlarının beklentilerini karşıladığı yönündedir.

Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının anksiyete ile memnuniyet durumları arasındaki ilişki incelendiğinde, ölçekler arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakınlarının anksiyete durumu ile memnuniyet durumu ve alt boyutları toplam puanları arasında negatif yönde ve zayıf derecede bir ilişki olduğu tespit edildi. Avcı ve ark. da (34) çalışmalarında benzer sonuca ulaşmıştır. Akdemir de (35) çalışmasında, hasta yakınlarında memnuniyet düzeyinin yüksek olmasını, anksiyete düzeyinin düşük olmasına bağlayarak bu çalışmanın bulgularını destekleyen bir sonuç bildirmiştir.

Hasta yakınlarının demografik özellikleri ile anksiyete düzeyleri karşılaştırılmış olup aralarında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Buna rağmen Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Ailelerinin Memnuniyeti Ölçeği ile yapılan karşılaştırmada, daha önce hastanede yatma tecrübesi olan kişilerde memnuniyet ve alt boyutları olan bakım ve bilgilendirme toplam puan ortalamaları hastanede yatma tecrübesi olmayan kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarına göre, Akkaya ve ark. nın (22) çalışmasına paralel olarak, memnuni-

yetin geçmiş deneyimlerden etkilendiği, hastanede yatma tecrübesinin kişiye farklı bir bakış açısı kazandırdığı ayrıca hasta yakınlarının sağlık personeline karşı önyargılı olmadığı düşünülmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının memnuniyet düzeylerini inceleyen başka bir çalışmada; memnuniyet düzeylerinin kişisel özelliklerle ilişkili olmadığı (13), farklı bir çalışmada ise yükseköğrenim gören hasta yakınlarının daha yüksek memnuniyet bildirdikleri gösterilmiştir (36). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, hasta yakınlarının genel olarak yoğun bakım çalışanlarından memnun olduklarını bildirmektedir (1, 19, 37, 38, 39, 40). Ancak, yapılan çalışmalarda yoğun bakımların düzeylerinden net olarak bahsedilmemektedir.

Bu çalışmada, ikinci düzey yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının anksiyete seviyelerinin orta, memnuniyet seviyelerinin ise yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının anksiyeteleri ile memnuniyetleri arasında zayıf derecede ve negatif yönde bir ilişki olduğu saptanmış olup anksiyetenin azalmasıyla memnuniyetin arttığı değerlendirilmiştir. Bunun yanında hasta yakınlarının en düşük puana bilgilendirme memnuniyetinde sahip olduğu belirlenmiştir. Bilgilendirme memnuniyetinin yükseltilmesinde, hasta yakınlarının hastalarına yönelik düzenli bilgi aktarımını sağlayan hizmetlerin sunulması fayda sağlayabilir. Hasta yakınlarını, hastalarının tedavi sürecine dahil etmek, onların gereksinimlerini öngörerek anksiyete düzeylerini azaltıcı tedbirler almak aynı zamanda memnuniyetlerinin de artmasına yarar sağlayacaktır. Gelecekte farklı yoğun bakım düzeylerinde hasta yakınlarının anksiyete ve memnuniyetini inceleyen daha fazla çalışmaya yapılması ve bu çalışmalarda anksiyete ve memnuniyeti etkileyen değişkenlerin de incelenmesi önerilir. Araştırmanın belirli tarihler arasında ve yalnızca bir kurumda yapılmış olması araştırmanın sınırlıklarını oluşturmaktadır. Çalışma bu nedenle ikinci düzey yoğun bakımlarda yatan tüm hasta yakınlarına genellenemez.

KAYNAKLAR

1. Erdal Ç, Tunalı Y, Korkmaz Dilmen Ö, Akçıl FE, Yentür E, Bahar M. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının memnuniyetinin değerlendirilmesi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2013;11(2):64-71.

2. Sanchez-Vallejo A, Fernandez D, Perez-Gutierrez A, Fernandez-Fernandez M. Analysis of needs of the critically ill relatives and critical care professional's opinion. *Med Intensiva*. 2016;40(9):527-40.
3. Olgun N, Kuşuoğlu S. Acil bakımda iletişim. İstanbul: Yüce Yayın; 1998.
4. Gülbağcı A, İpekci A, Akdeniz YS, Çakmak F, İkizceli İ. Acil Servise Başvuran Onkolojik Hastaların Yakınlarının Memnuniyet Ve Anksiyete Düzeylerine Dair Bir İnceleme. *Journal of Anatolian Medical Research*. 2018;3(3):43-54.
5. Ünver V. Yoğun bakım ünitesinde hastası olan ailelerin gereksinimlerinin saptanması. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2003;7(1):75-81.
6. Alaca Ç, Yiğit R, Özcan A. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların hastalık sürecinde yaşadığı deneyimler konusunda hasta ve hemşire görüşlerinin karşılaştırılması. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2011;2(2):69-74.
7. Koyuncu A, Eti Aslan F, Yava A, Çınar D, Olgun N. Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören terminal dönemdeki hastaların yakınlarının hasta ziyaretinden beklentileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2016;24(1):68-75.
8. Wartella JE, Auerbach SM, Ward KR. Emotional distress, coping and adjustment in family members of neuroscience intensive care unit patients. *Journal of psychosomatic research*. 2009;66(6):503-9.
9. Carter PA, Clark AP. Assessing and treating sleep problems in family caregivers of intensive care unit patients. *Critical Care Nurse*. 2005;25(1):16-23.
10. Rittman M, Hinojosa MS, Findley K. Subjective sleep, burden, depression, and general health among caregivers of veterans poststroke. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2009;41(1):39-52.
11. Day A, Haj-Bakri S, Lubchansky S, Mehta S. Sleep, anxiety and fatigue in family members of patients admitted to the intensive care unit: a questionnaire study. *Critical Care*. 2013;17(3):1-7.
12. Kodali S, Stametz RA, Bengier AC, Clarke DN, Layon AJ, Darer JD. Family experience with intensive care unit care: association of self-reported family conferences and family satisfaction. *Journal of critical care*. 2014;29(4):641-4.
13. Hopkins RO. Family satisfaction in the ICU: elusive goal or essential component of quality care. *Critical Care Medicine*. 2015;43(8):1783-4.
14. saglik.gov.tr. Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları Genelgesi (2008/53) 2024 [cited 06.09.2024]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR-10979/yoğun-bakım-ünitelerinin-standartlari-genelgesi-200853.html>.
15. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988;56(6):893.
16. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 1998;12(2):163.
17. Heyland DK, Tranmer JE, Group KGHIRW. Measuring family satisfaction with care in the intensive care unit: the development of a questionnaire and preliminary results. *Journal of Critical Care*. 2001;16(4):142-9.
18. Wall RJ, Engelberg RA, Downey L, Heyland DK, Curtis RJ. Refinement, scoring, and validation of the Family Satisfaction in the Intensive Care Unit (FS-ICU) survey. *Critical Care Medicine*. 2007;35(1):271-9.
19. Tastan S, İyigün E, Ayhan H, Kılıckaya O, Yılmaz AA, Kurt E. Validity and reliability of Turkish version of family satisfaction in the intensive care unit. *International Journal of Nursing Practice*. 2014;20(3):320-6.
20. Dedeli Ö, Durmaz Akyol A. Yoğun Bakım Hastalarında Psikososyal Sorunlar. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2008;12(1):26-32.
21. Mi KJ, Vasuki R. The effects of providing surgical progress information using SMS on satisfaction of nursing needs and state anxiety of the patients' family. *IOSR J Nurs Health Sci VI*. 2017;6(2):48-56.
22. Akkaya EG, Bulut M, Akkaya C. The factors affecting the level of patients' satisfaction of the applicants for emergency service/Acil servise başvuran hastaların memnuniyetini etkileyen faktörler. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2012;12(2):62-9.
23. Önsüz M, Topuzoğlu A, Cöbek U, Ertürk S, Yılmaz F, Birol S. İstanbul'da Bir Tıp Fakültesi Hastanesinde Yatan Hastaların Memnuniyet Düzeyi. *Marmara Medical Journal*. 2008;21(1):33-49.
24. Ölçüm Hİ, Özşen K, Diken Aİ, Yazla Asafov E, Karadeire ME. Kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım birimlerinde hasta yakınının gereksinimleri: Anksiyete ve depresyon ile ilişkisi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2018;9(3):63-7.
25. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Critical Care Medicine*. 2010;38(11):2155.
26. Dülger B, Yılmaz M, Temel G. COVID 19 Pandemi Sürecinde Nöroşirürji Yoğun Bakım Ünitesindeki Hasta Yakınlarının Anksiyete Düzeyi İle Sosyal Destekleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2024;28(1):8-16.
27. Kaplan E, Sir Ö, Özakgöl A. Investigation of the relationship between spiritual care needs of relatives of patients hospitalized in intensive care unit and intensive care satisfaction in Turkey. *Nursing in Critical Care*. 2024.
28. Danielis M, Zanotti R, Rosset M, Giorgino S, Gentilini S, Molaro D, et al., editors. The Italian family satisfaction in the intensive care unit questionnaire: a psychometric evaluation using the Rasch model. *Healthcare*; 2023: MDPI.

- 29.** Hamed KA, Buzaid F, AlHafi M, Alkhan JA, Ghaffar KA. A cross-sectional study assessing family satisfaction in the intensive care environment in Bahrain: opportunities for improvement. *F1000Research*. 2023;12:325.
- 30.** Viana DdR, Santana LB, Azzolin KdO, Berto PP, Tavares JP, Teixeira C, et al. QUALITY OF LIFE AND SATISFACTION OF RELATIVES OF PATIENTS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNITS. *Cogitare Enfermagem*. 2023;28:e91079.
- 31.** Ekici AA, Akinci SB, Pamuk AG, Kilicaslan B, Aslan Kav ES. Assessment of family satisfaction in anesthesiology and reanimation intensive care unit. *J. Crit. Intensive Care*. 2020;11: 15-20.
- 32.** Aydın K, Tokur ME, Tuğçe D, et al. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Hasta Yakını Memnuniyetinin Değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;30(2):61-70.
- 33.** Haave RO, Bakke HH, Schröder A. Family satisfaction in the intensive care unit, a cross-sectional study from Norway. *BMC Emergency Medicine*. 2021;21:1-12.
- 34.** Avcı M, Ayaz-Alkaya S. Anxiety, social support and satisfaction of patients' families in intensive care units: A descriptive-correlational study. *Journal of Clinical Nursing*. 2022;31(19-20):2765-73.
- 35.** Akdemir D. Acil servise başvuran hastaların yakınlarının yaşadıkları kaygının, memnuniyetleri üzerine olan etkisinin belirlenmesi: Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.
- 36.** Damghi N, Khoudri I, Oualili L, et al. Measuring the satisfaction of intensive care unit patient families in Morocco: a regression tree analysis. *Critical Care Medicine*. 2008;36(7):2084-91.
- 37.** Tokur ME, Aydın K, Çalışkan T, Savran Y, Cömert B, Ergan B. Hasta Yakınlarında Yoğun Bakım Algisi ve Memnuniyeti. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*. 2016;7(2):57-62.
- 38.** Lam S, So H, Fok S, et al. Intensive care unit family satisfaction survey. *Hong Kong Medical Journal*. 2015;21(5):435-43.
- 39.** Tajarerntmuang P, Chittawatanarat K, Dodek P, et al. Validity and Reliability of a Thai Version of Family Satisfaction with Care in the Intensive Care Unit Survey. . *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2020;24(10):946.
- 40.** Ferrando P, Gould DW, Walmsley E, et al. Family satisfaction with critical care in the UK: a multicentre cohort study. *BMJ open*. 2019;9(8):e028956.

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ İLE KOMPLİKE OLAN GEBELİKLERDE İNFLAMATUAR HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF INFLAMMATORY HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PREGNANCIES COMPLICATED WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Hasan EROĞLU¹, Şeref Utku ÇAKIR², Fidansu ERDOĞAN², Bayram Ali EKİN², Enes Eren ŞENEL²,
Berke KAYA², Neslihan Sare NAZLI², Kadiralp ÖZDEMİR², Atiye Sedef DİLEK²,
Kadir Kaan SELÇUK², Melisa TEKİRTAŞ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: İntrauterine Gelişme Geriliği (IUGR) bulunan hastalarda inflamatuvar hematolojik parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu vaka-kontrol çalışmasına sırasıyla IUGR (n=100) ve kontrol (n=100) gruplarına ayrılan 200 gebe dahil edildi. Bu gebelerin, doğum için hastaneye başvuru sırasındaki nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi laboratuvar parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. İntrauterine Gelişme Geriliği, gebelik haftasına göre fetüsün tahmini fetal ağırlığının 10.persantilin altında olması olarak tanımlandı.

BULGULAR: Ortalama PLR düzeyleri, İntrauterine Gelişme Geriliği gelişen kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (121, 32±44, 80'e karşı 117, 62±44, 64, p=0.014). PLR 107,48 cutt-of düzeyinde, IUGR oluşumunu %55 duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla doğru bir şekilde tahmin etti (AUC=0,53 (%95 güven aralığı 0.451–0.610)).

SONUÇ: Son çalışmalar İntrauterine Gelişme Geriliği etiyolojisinde inflamasyonun da rol oynayabileceğini göstermiştir. Gebelerde IUGR gelişimini predikte etmek için, potansiyel bir belirteç olarak PLR düzeyinin faydası, nispeten düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle sınırlıdır. IUGR hastalarında, inflamatuvar hematolojik indekslerin önemini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Gebelik, İntrauterine Gelişme Geriliği, Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) trombosit/lenfosit oranı (PLR), Hematolojik parametre.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the usability of inflammatory hematological parameters in Intrauterine Growth Retardation (IUGR) patients.

MATERIAL AND METHODS: This case-control study included 200 pregnant women divided into IUGR (n=100) and control (n=100) groups. Laboratory parameters such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) of these pregnant women at the time of admission to the hospital for delivery were evaluated retrospectively. Intrauterine Growth Retardation was defined as the estimated fetal weight of the fetus below the 10th percentile for gestational age.

RESULTS: Mean PLR levels were found to be statistically significantly higher in women who developed Intrauterine Growth Retardation (121.32±44.80 vs 117.62±44.64, p = 0.014). PLR accurately predicted the occurrence of IUGR with 55% sensitivity and specificity rates at a cut-off level of 107.48 (AUC = 0.53 (95% confidence interval 0.451–0.610)).

CONCLUSIONS: PLR level can be used as a potential marker to predict the development of Intrauterine Growth Retardation in pregnant women. The usefulness of PLR level as a potential marker to predict the development of IUGR in pregnant women is limited due to relatively low sensitivity and specificity. Further research is needed to determine the importance of inflammatory hematological indices in IUGR patients.

KEYWORDS: Pregnancy, Intrauterine Growth Retardation, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Platelet/lymphocyte ratio (PLR), Hematological parameter.

Geliş Tarihi / Received: 25.03.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Hasan EROĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: drhasaner@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1180-5299, 0009-0007-2776-2178, 0009-0002-7179-7873, 0009-0008-9926-6314, 0009-0003-0201-6356, 0009-0006-1947-876X, 0009-0005-1437-5166, 0009-0003-2742-5068, 0009-0009-0209-6433, 0009-0000-8854-9150, 0009-0002-0433-7172

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2023/13).

GİRİŞ

İntrauterine gelişme geriliği (IUGR), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle, fetüsün önceden belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşmasında yetersizlik olarak tanımlanır (1- 2). Tüm gebeliklerin %5-10'unu etkileyen IUGR, erken doğumdan sonra perinatal mortalite ve morbiditenin ikinci en sık nedenidir (3). Maternal sebepler, fetal yapısal veya kromozomal anormallikler, enfeksiyonlar ve teratojenik ajanlara maruziyet IUGR 'ye yol açabilir. IUGR'nin en sık nedeni, an-neden fetüse yetersiz besin ve oksijen geçişine neden olan plasental yetmezliktir (4 - 5). IUGR'li fetüslerde hem perinatal ölüm hem de solunum sıkıntısı sendromu, prematür retinopatisi, sepsis gibi postnatal morbidite riski artmıştır. Fetal büyümenin zayıf olmasının olumsuz etkileri, tüm yaşam boyunca sürebilir (6). IUGR'li fetüsler uzun dönemde kardiyovasküler hastalık, obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) gibi bazı metabolik hastalıklar, davranış sorunları ve nörogelişimsel gecikme için daha yüksek risk altındadır (7-9).

Obstetrik takibin en önemli amaçlarından biri, risk altındaki annelerin ve fetüslerin belirlenmesidir. IUGR'da fetal mortalite oranlarının azaltılmasında erken tanı konulması çok önemlidir (10). Son çalışmalar inflamasyonun da IUGR etiolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Örneğin, IL-6, IL-1 beta ve TNF alfa seviyelerinin, IUGR hastalarının amniyotik sıvı ve kordon kanında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (11, 12).

Tam kan sayımı sıklıkla kullanılan temel bir laboratuvar testidir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, kırmızı kan hücresi sayımı ve trombosit sayımı bu basit testte kullanılan parametrelerden bazılarıdır. Klinik kullanımda ucuz ve yaygın olarak bulunabilen bir belirteç olarak nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), obstetrik ve jinekoloji tıbbi uygulamasının farklı alanlarında önerilmiştir (13-15). Bu çalışmada inflamatuvar hematolojik parametrelerle IUGR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, 1 Aralık 2019 - 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı'nda doğum yapan normal gebeler ve IUGR tanısı konmuş kadınlar dahil edildi.

IUGR tanısı almış bir hasta grubuyla (n=100), sağlıklı gebeden oluşan (n=100) bir popülasyonu inceledik. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Tekil gebelik olma ve izole IUGR tanısının olmasıydı. Çalışmaya katılmama kriterleri şu şekildedir: Kronik maternal hastalığı olanlar (diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, otoimmün hastalık vb.), fetal yapısal veya kromozomal anomaliler, çoğul gebelikler, herhangi bir obstetrik komplikasyonun gelişimi (Abort, preeklampsi, preterm eylem, gebelik kolestazi, preterm erken membran rüptürü vb.), sigara içimi ve ölü doğumdur. IUGR tanısı, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından önerilen, tahmini fetal ağırlık (gram) ölçümünün, gebelik haftasına göre 10. persentilden daha az olmasına dayanmaktadır (2). Demografik (anne yaşı, gravida, parite, Vücut Kitle Endeksi) verilerle, doğum verileri (doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı) hasta dosyalarından elde edildi.

Hastanemize doğum için başvuran tüm gebelerden, doğumhaneye yatışta hemogram alınmaktadır. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ait hemogram parametreleri (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı) hastane kayıtlarından elde edildi. Hesaplanan NLR, PLR, MLR, PNR değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

Etik Kurul

Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2023/13).

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 23 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı sonuçlar ortalama, standart sapma (SS), minimum ve maximum olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma, Mann-Whitney U-testi veya independent samples t-testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak belirlendi. IUGR'nin en iyi predikte edilebildiği değeri tanımlamak ve bu değere ait sensitivite, spesifikiteyi hesaplamak için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

BULGULAR

Maternal demografik ve doğum özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Ortalama anne yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), gravide, parite ve doğumdaki gebelik haftası açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (tümü için $p>0.05$). Kontrol grubu kadınların doğum ağırlığı (3147.15 ± 564.97 'e karşı 2419.55 ± 489.82 gr, $p<0.01$) ve vajinal doğum yüzdesi (%93'e karşı %26), intrauterin gelişme geriliği grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Tablo 1: Intrauterine gelişme geriliği ve kontrol grubunun temel demografik ve doğum sonucu özellikleri.

	IUGR (n=100)	Kontrol (n=100)	P value
	Ortalama $\pm$ SS (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS (Min-Max)	
Maternal yaş (yıl)	25.07 $\pm$ 4.95	26.38 $\pm$ 5.27	0.072
BMI (kg/m ²)	26.38 $\pm$ 5.27	27.33 $\pm$ 4.61	0.061
Gravide (n)	2.15 $\pm$ 1.25	2.28 $\pm$ 1.56	0.517
Parite (n)	0.67 $\pm$ 0.93	0.89 $\pm$ 1.01	0.112
Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	37.04 $\pm$ 2.00	38.63 $\pm$ 1.81	0.082
Doğum ağırlığı (g)	2419.55 $\pm$ 489.82	3147.15 $\pm$ 564.97	<0.001
1. dakika APGAR skoru	8 (4-9)	8 (6-9)	0.123
5. dakika APGAR skoru	9 (6-10)	9 (8-10)	0.674
Doğum şekli			<0.001
Vajinal	26 (26%)	93 (93%)	
Sezaryen	74 (74%)	9 (9%)	
Yoğun bakım ihtiyacı(n)	10 (10%)	3 (3%)	0.396

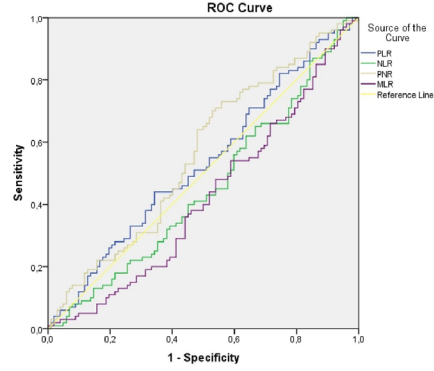
IUGR'li kadınların PLT sayısı, NLR, MLR ve PNR değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama PLR düzeyleri, Intrauterine gelişme geriliği gelişen kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($121,32 \pm 44,80$ 'e karşı $117,62 \pm 44,64$, $p=0.014$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	IUGR (n=100)		Kontrol (n=100)		P
	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max	
PLT	216,96 $\pm$ 62,58	108-440	217,32 $\pm$ 66,59	94-494	0,969
NLR	4,50 $\pm$ 2,25	1,85-16,62	4,96 $\pm$ 2,93	1,15-21,57	0,588
MLR	0,38 $\pm$ 0,23	0,14-2,29	0,43 $\pm$ 0,26	0,10-2,21	0,185
PLR	121,32 $\pm$ 44,80	50,3-248,4	117,62 $\pm$ 44,64	45,4-249,4	0,014
PNR	30,07 $\pm$ 12,27	9,96-68,01	27,68 $\pm$ 12,84	10,36-87,21	0,180

PLR: platelet/lenfosit oranı, MLR: monosit/lenfosit oranı, NLR: nötrofil/lenfosit oranı ve PNR: platelet/nötrofil oranı

PLR'içineniyiprediktifcutoffdeğerinibulmak için Roc analizi yapıldı. ROC analizinde, eğri altındaki alan %0,53 (CI (95%): 0.451–0.610) olarak bulundu. IUGR tespiti için en iyi cutoff değeri 107,48 idi (sensitivity %55 and specificity %55) (**Figür 1**).



Figür 1: IUGR grubunun anne serum PLR, NLR, PNR ve MLR düzeylerinin ROC eğrisi analizi.

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, term IUGR ile komplike olan gebeliklerle inflamatuvar hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi rapor eden ilk çalışmadır. Bu çalışmada inflamatuvar hematolojik parametreleri incelemenin birincil ana nedeni; IUGR tanısı alan grupla, kontrol grubunun düzeylerini karşılaştırmaktır. İkincil ana nedeni ise; IUGR tanısı konulan grubun inflamatuvar hematolojik parametrelerinin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkarsa, klinik olarak belirgin IUGR gelişmeden önce prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemektir. Sonuçlarımız erken haftalarda IUGR predikasyonu için çalışmalar yapılabileceğini gösteriyor. Kontrol grubuna göre IUGR'li kadınlarda PLR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdik.

IUGR perinatal mortalitenin en sık ikinci nedeni olup, açıklanamayan ölü doğumların %52'sinde fetal büyüme kısıtlıydı. Doğumdan sonra da, bu bebeklerin yeni doğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) geçirdikleri süre artmakta ve ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Bu nedenle bu fetüslerin tespiti, erken tanısı ve takibi çok önemlidir. Ancak tüm IUGR vakalarında tahmin oranı hala çok düşüktür (16).

Son yıllarda obstetride inflamasyonun sistemik belirteçleri olarak ucuz, kolay ulaşılabilir ve hızlı olmak gibi avantajlara sahip olan CBC parametreleriyle giderek daha fazla çalışma yapılmaktadır. CBC parametreleri arasında en sık kullanılan inflamasyon belirteçleri NLR ve PLR idi. Perina-

tal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan IUGR ile ilişkili, hem birinci hem de ikinci trimesterde erken predikte edilebilir mi diye birçok çalışma yapılmıştır (17,18). Tolunay ve ark. (19) ilk trimester NLR değerlerinin IUGR grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, Kırmızı ve ark ise 28. hafta NLR değerlerinin geç IUGR gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (20). Bu çalışmada farklı olarak CBC parametreleriyle hesaplanan inflamatuvar belirteçlerine (PLR, NLR, MLR, PNR) doğum öncesi bakıldı. Bu belirteçlerden sadece PLR değerlerinin IUGR grubunda anlamlı şekilde arttığı görüldü. Tümörlerin, diyabetin, preeklampsinin ve nörolojik hastalıkların değerlendirilmesinde kronik inflamatuvar yanıtın biyolojik bir göstergesi olan PLR'nin kullanılabileceğini gösterilmiştir (21-24). Hamilelik sırasında, annenin kronik sistemik inflamasyonu fetal büyümeyi kısıtlayabilir. Sonuçlarımızla tutarlı olarak, artan anne inflamatuvar yanıtına IUGR'nin eşlik ettiği doğrulanmıştır (25).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışılan parametreleri etkileme potansiyeli olan birçok obstetrik ve tıbbi durumu hariç tuttuk, bu da örneklem büyüklüğünü azalttı. İkincisi, tek merkezli bir çalışma olması.

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, IUGR gelişen hastalarda termde maternal serum PLR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Gebelerde IUGR gelişimini tahmin etmek için potansiyel bir belirteç olarak önerilebilir. Ancak nispeten düşük bulunan duyarlılık ve özgüllük nedeniyle, PLR'nin IUGR prediksyonunda rolünü netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-39.
2. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019;133(2):97-109.
3. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):2-17.
4. Nardoza, L MM, Caetano ACR, Zamarian ACP. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-77.
5. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3977-87.
6. Dessì A, Ottonello G, Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(5):13-8.
7. Fung C, Zinkhan E. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):311-23.
8. Pels A, Beune IM, van Wassenaeer-Leemhuis AG, et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2020;99(2):153-66.
9. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):869-79.
10. Çağlıyan E. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin yönetimi. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics.* 2015;(8):62-7.
11. Heyborne KD, Witkin SS, McGregor JA. Tumor necrosis factor- α in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):920-5.
12. Street ME, Seghini P, Fieni S et al. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol* 2006;155(4): 567-74.
13. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K et al. Prediction of pre-eclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(11): QC20-3.
14. Kan E, Emektar E, Corbacioglu K et al. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020;38(2):292-5.
15. Madendag Y, Sahin E, Aydin E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can be useful markers for distinguishing uterine adenomyosis and leiomyoma. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2017;24(3):147-50.
16. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(3): 349-56.

- 17.** Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):55-61.
- 18.** He B, Hu C, Zhou Y. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(23):3857-61.
- 19.** Tolunay HE, Eroğlu H, Varlı EN, et al. Evaluation of first-trimester neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio values in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17(2):98-101.
- 20.** Kırmızı DA, Baser E, Onat T, et al. Can Inflammatory Hematological Parameters be a Guide to Late-onset Fetal Growth Restriction? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2020;224(5):262-68.
- 21.** Wang D, Yang JX, Cao DY, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2013;6:211–16.
- 22.** Mathur K, Kurbanova N, Qayyum R. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) and all-cause mortality in general population: insights from national health and nutrition education survey. *Platelets.* 2019;30(8):1036–41.
- 23.** Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:657–65.
- 24.** Gogoi P, Sinha P, Gupta B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(1):16–20.
- 25.** Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011;89(13-14):417–21.

ÇOCUK ACİLE BAŞVURAN ZEHİRLENME VAKALARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF POISONING CASES ADMITTED TO THE PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT

Şehadet AKDENİZ, Kamil ŞAHİN, Murat ELEVLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Zehirlenme vakalarının kliniği çok çeşitli olmakla beraber çocuklarda çoğunlukla semptom görülmemektedir. Çalışmamızda, çocuk zehirlenme olguları iki yıllık geriye dönük incelenerek, pandemi sürecinin zehirlenmelere etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız 01.03.2019 - 28.02.2021 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne zehirlenme nedeniyle başvuran 0-18 yaş arasındaki hastaların geriye dönük değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

BULGULAR: Toplam 636 olgunun %53'ü (338) kız, %47'si (298) erkek idi. Zehirlenmelerin %91,9'unun oral alım ile meydana geldiği görüldü. İhmal/kaza nedenli zehirlenmeler erkek çocuklarında daha sık rastlanırken özkiyim nedenli zehirlenmeler kız çocuklarında daha sık görülmekteydi ($p<0,001$). Çoklu ilaç ile zehirlenmeler özkiyim nedenli zehirlenmelerde daha sık rastlanmaktaydı ($p<0,001$). Zehirlenmeler en sık evde (%90) gerçekleşmekte ve en sık ilaçlar (%59,8) ile olmaktaydı. Tek ilaç ile zehirlenmelerde en sık rastlanan etken parasetamol idi. Olgularımızın %84,1'i şifa ile taburcu oldu, %6'sı servise yatırıldı, %5,8'i sevk edildi ve %4'ü yoğun bakıma yatırıldı. Ölen vaka olmadı.

SONUÇ: Altı yaş altı çocuklardaki kaza ve ihmal nedeniyle olan zehirlenmeler, ailelere eğitim verilerek, daha büyük çocuklarda görülen intihar nedenli zehirlenmeler, eğitim ve psikososyal destek ile önlenabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Çocuk acil, Çocuk, Pandemi, Zehirlenme.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although the clinical presentation of poisoning cases varies widely, children are mostly asymptomatic. In our study, we aimed to retrospectively evaluate the pediatric poisoning cases in a two-year period and to evaluate the effect of the Covid-19 pandemic process on poisonings.

MATERIAL AND METHODS: Our study was conducted by retrospectively evaluating patients aged 0-18 years who were admitted to the Pediatric Emergency Department of the Pediatrics Clinic between 01.03.2019 and 28.02.2021 due to poisoning. Epidemiologic and clinical data of the patients were recorded. The results were evaluated by statistical methods.

RESULTS: Of the total of 636 cases, 53% (338) were female and 47% (298) were male. It was observed that 91.9% of the poisonings occurred by oral ingestion. Poisonings due to negligence/accident were more common in boys, while poisonings due to suicide were more common in girls ($p<0.001$). Multi-drug poisonings were more common in suicidal poisonings ($p<0.001$). Poisonings occurred most frequently at home (90%) and most frequently with drugs (59.8%). The most common single drug poisoning agent was paracetamol. Of the total 84.1% of our patients were discharged with cure, 6% were hospitalized in the ward, 5.8% were referred and 4% were hospitalized in the intensive care unit, with no case of exitus.

CONCLUSIONS: Prevention of accidental and negligent poisoning in children under six years of age can be achieved by educating families. Suicide-related problems in older children can be prevented through education and psychosocial support.

KEYWORDS: Pediatric emergency, Pediatric, Pandemic, Poisoning.

Geliş Tarihi / Received: 05.07.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Kamil ŞAHİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

E-mail: drkamil_sahin@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0299-8954, 0000-0002-0443-2148, 0000-0002-0510-965X

Etik Kurul / Ethical Committee: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (21.04.2021/8-2021).

GİRİŞ

Zehirlenme zehirin vücuda zarar verecek miktarda alınması sonucu organizmada bazı belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Zehirlenmeye neden olan ajanlar ve zehirlenme nedeni ülkeden ülkeye, toplumun sosyokültürel düzeyine, gelenek ve göreneklerine, farklı zaman dilimlerine ve coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle, ülkelerin kendi risk faktörlerinin belirlemesi ve buna uygun önlemler alması gerekmektedir (1).

Çocukluk ve adölesan çağı zehirlenmeleri dünya genelinde önemli bir problem teşkil etmektedir (2). Zehirlenmeler ve kazalar gelişmiş ülkelerde 1-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise 1-14 yaş grubunda zehirlenmeler, ölüm nedenleri arasında akut gastroenterit ve solunum yolu enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada görülmektedir (3, 4).

Biz de çalışmamızda, hastanemiz Çocuk Acil Servisine Mart 2019 - Şubat 2021 tarihleri arasında zehirlenme ile başvuran olguları retrospektif olarak değerlendirdik. Böylece bölgesel zehirlenme profilimizi oluşturup erken tanı ve tedavi yaklaşımları konusunda farkındalığı arttırarak, pediatrik zehirlenmelerin önlenbilmesine katkıda bulunmayı ve pandemide evde kalma süresinin arttığı dönemlerde zehirlenme vakalarındaki değişimleri tespit etmeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 01.03.2019 - 28.02.2021 tarihleri arasında üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Acil Servisi'nde zehirlenme nedeniyle tedavi edilen 0 -18 yaş arasındaki hastaların geriye dönük değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Hastalar 0 - 2 yaş, 3 - 6 yaş, 7 - 11 yaş, 12 - 18 yaş olacak şekilde dört ayrı yaş grubuna ayrıldı. Çocukların cinsiyeti, başvurduğu ay ve mevsim, şikayetleri, fizik muayene bulguları, acil serviste uygulanan tedaviler ve yatış süresi değerlendirildi. Çalışmamızda, 11.3.2020 tarihinde önceki veriler pandemi öncesi ve bu tarihten sonrakiler pandemi dönemi olarak ayrıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Zehirlenmeye neden olan madde, maruziyet şekli, zehirlenme nedeni, zehirlenmenin olduğu yer ve hastaneye başvuru süresi incelendi.

Zehirlenme etkenine göre vakalar ilaç ve ilaç dışı ajanlar ile zehirlenme olarak iki ayrı grupta incelendi. İlaç ile zehirlenmeler Santral Sinir Sistemi ilaçları, Kardiyovasküler Sistem (KVS) ilaçları, Gastrointestinal sistem (GIS) ilaçları, antibiyotik, analjezik - antipiretikler ve diğerleri olarak ana gruplara ayrıldı. Diğer olarak adlandırılan gruba vitaminler ve mineraller, hormonlar, romatolojik, antikoagulan, antihelmintik, antidiyabetik ve antiviral ilaçlar dahil edildi. İlaç dışı ajanlar ise kendi arasında gruplandırıldı.

Etik Kurul

Çalışmamız için, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.04.2021 tarihinde 08-2021 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesine uygun olarak hareket edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çocuk Acil Servisi'ne 01.03.2019 - 28.02.2021 tarihleri arasında zehirlenme şikayeti ile 636 hasta başvurmuştur. Olguların 42 tanesinin tedavi verilerine ulaşamamıştır. Bu hastalar sadece cinsiyet ve yaş istatistiklerine dahil edilmişlerdir. Vakaların 298'ini erkek (%46,9), 338'ini kız (%53,1) hastalar oluşturmaktaydı. 0 - 2 yaş grubu zehirlenme ile başvuruların en büyük kısmını oluşturmaktaydı ($n=234$, %40,3).

Olgularımızın 137'si (%23,6) ilkbahar, 158'i (%27,2) yaz, 150'si (%25,9) sonbahar ve 135'i (%23,3) kış ayında başvurmuştu. Pandemi öncesi dönemde (01.3.2019 - 11.03.2020 tarihleri arasında) %30 ile sonbahar dönemi en sık başvuru olurken %21 ile ilkbaharda en az başvuru olmuştur. Pandemi döneminde (12.3.2020 - 28.2.2021 tarihleri arasında) sonbahar %17,6 ile en düşük, yaz ise %30 ile en yüksek başvuru oranlarına sahiptir. Çalışmamızı aylık başvuru

sayısı olarak incelediğimizde toplamda en sık başvuru %10,1 ile Mart ayında en az başvuru ise %5,5 ile Nisan ayındadır. Pandemi öncesi 12 ayda toplam başvuru 339 (%53,3) iken pandemi döneminde 12 ayda 297 (%46,7) zehirlenme olgusu başvurdu. Pandemi öncesi dönemde en sık başvuru %13,6 ile Kasım ayında en az başvuru %5 ile Mart ayında, pandemi döneminde ise en sık başvuru %15,8 ile Mart ayında en az başvuru %1,6 ile Nisan ayında olmuştur.

0-2 yaş grubunun %8,8'i, 3-6 yaş grubunun %9,8'i, 7-11 yaş grubunun %32'si ve 12-18 yaş arası olguların %41,8'inin 112 ambulans ile hastaneye başvurduğu öğrenildi. Pandemi öncesi 112 ile başvuru sayısı 39 iken pandemi döneminde 36'dır. 112 ambulans ile başvurularında pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastalarımızın %25,3'ü ($n=156$) <12 saat, %63,6'sı ($n=392$) 12-24 saat, %4,7'si ($n=29$), 24-48 saat ve %6,3'ü ($n=39$) 48 saat ve daha uzun süre hastanede takip edilmiştir. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi karşılaştırıldığında takip süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,104$).

Hastaların %84,1'i şifa ile taburcu olmuştur. Hiçbir hasta ölmemiştir. Hastaların %6'sı servise %4'ü Çocuk Yoğun Bakım (ÇYB) ünitesine yatırılmıştır. Sevk edilen hasta yüzdesi ise %5,8'dir. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,017$). Pandemi dönemi şifa ile taburculuk oranı yüksek, sevk ve servis oranı düşüktü.

Olgularımızın zehirlenme etkenine maruziyet sonrası hastaneye başvuru süresi en düşük 5 dakika iken, en yüksek 5760 dakika idi. Hastaların %72,9'unun 60 dakikadan daha kısa sürede hastaneye ulaştırıldığı görüldü. 240 dakika ve üzeri sürede hastaneye getirilen hasta sayısı %8,7'yi oluşturmaktaydı. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,653$). Hastaların %90,4'ü ($n=537$) evde zehirlenme %9,6'sı ($n=57$) ev dışı ortamda zehirlenme ile başvurdu. Bu oranlar pandemi öncesi ve pandemi döneminde de benzerdir.

Olgularımızın %91,9'u ($n=542$) ağız yolundan, %6,8'i ($n=40$) solunum yolundan, %0,8'i ($n=5$) cilt yüzeyinden, %0,5'i göze temas ile zehirlenme şikayeti ile acil servisimize başvurmuştu. Ze-

hirlenme nedenlerinin 386'sının (%66,8) ihmal/kaza nedenli, 110'unun (%19) özkiyım amacı ile, 42'sinin (%7,3) maddenin yanlış kullanımı sebebi ve 40'ının (%6,9) öngörülemez nedenlerle olduğu görüldü. 0 - 2 yaş arası hastalarda ihmal/kaza ön planda iken 12-18 yaş arasında özkiyım nedeni ile zehirlenme vakaları daha siktir. Bu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Özkiyım nedeni zehirlenmelerin %82,7'sini kızlar oluştururken ihmal/kaza nedeni zehirlenmelerde erkek cinsiyet %54,7 daha ön plandaydı. Bu istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Özkiyım nedeni zehirlenmeler %28,2 ile en sık kış aylarında görülürken öngörülemez nedeni zehirlenmeler %47,5 ile ilkbaharda, ihmal/kaza nedeni zehirlenmeler ve maddenin yanlış kullanımı nedeni zehirlenmeler ise sırasıyla %29 ve %35,7 ile en sık yaz mevsiminde görülmekteydi. Bu istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,025$). Özkiyım nedeni zehirlenmelerin %60'ı, ihmal/kaza nedeni zehirlenmelerin ise %59,3'ü pandemi öncesi dönemde görülmüştür. Bu istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,004$) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Zehirlenme nedenine göre parametrelerin değerlendirilmesi

		Özkiyım		Öngörülemez		Maddenin yanlış kullanımı		İhmal/kaza		
Yaş		N	%	N	%	N	%	N	%	P
	0-2	0	0	8	20	5	11,9	226	58,5	<0,001
	3-6	0	0	8	20	2	4,8	141	36,5	
	7-11	5	4,5	5	12,5	5	11,9	13	3,4	
	12-18	105	95,5	19	47,5	30	71,4	6	1,6	
Cinsiyet	Erkek	19	17,3	15	37,5	24	57,1	211	54,7	<0,001
	Kız	91	82,7	25	62,5	18	42,9	175	45,3	
Mevsim	İlkbahar	19	17,3	19	47,5	6	14,3	90	23,3	0,025
	Yaz	30	27,3	7	17,5	15	35,7	85	29	
	Sonbahar	30	27,3	7	17,5	11	26,2	174	25,6	
	Kış	31	28,2	7	17,5	10	23,8	176	22	
Pandemi	Öncesi	66	60	32	80	17	40,5	229	59,3	0,004
	Dönemi	44	40	8	20	25	59,5	157	40,7	

Olgularımızın 233'ünde (%40,2) zehirlenmeye neden olan ajan nonfarmakolojik etkenler (besin, koroziv madde, insektisid, kozmetik ürünler vs) iken, 282'sinde (%48,7) tekli ilaç, 64'ünde (%11,1) çoklu ilaçtır. Tek etken ile zehirlenmelerin %37,5'u ($n=106$) analjezik/antiinflamatuvarlarla, %18,4'ü ($n=52$) santral sinir sistemi (SSS) ilaçları ile, %8,9'u ($n=25$) antibiyotiklerle, %7,1'i ($n=20$) gastrointestinal sistem (GİS) ilaçlarıyla, %4,3'ü ($n=12$) kardiyovasküler sistem ilaçlarıyla, %4,3'ü ($n=12$) solunum sistemi ilaçlarıyla ve %19,5'u ($n=55$) diğer ilaçlardır (Mineral/vitamin, antiviral, romatolojik, hormon, antihelmintik, pomad, antikoagülan, antidiyabetik). Çoklu ilaç ile zehirlenmeleri kız cinsiyette erkek cinsiyete göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,001$).

Yaşa göre değerlendirildiğinde 12-18 yaş grubunda çoklu ilaç alımının diğer yaş aralıklarına göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Özkıymıy nedenli zehirlenmelerde çoklu ilaç alımının diğer nedenlere göre anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Çoklu ilaç alımı nedeni ile başvuran hastaların %96,9'unun zehirlenme yerinin ev olduğu öğrenildi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Çoklu ilaç alımının diğer nedenlere göre karşılaştırılması

		Çoklu ilaç alımı		Diğer tüm nedenler		p
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	11	16,9	259	50,3	<0,001
	Kız	54	83,1	256	49,7	
Yaş	0-2	10	15,4	224	43,5	<0,001
	3-6	10	15,4	139	27	
	7-11	2	3,1	31	6	
	12-18	43	66,2	121	23,5	
	Özkıymıy	44	67,7	63	12,7	
Zehirlenme nedeni	Öngörülemez	0	0	40	8	<0,001
	Maddenin yanlış kullanımı	1	1,5	41	8,2	
	İhmal	20	30,8	353	71	
Olay yeri	Ev dışı	2	3,1	53	10,3	<0,001
	Ev	63	96,9	461	89,7	
Başvuru şekli	Kendi	45	69,2	412	80	<0,001

Özkıymıy nedenli zehirlenmeler %41,1 ile en sık çoklu ilaç grubu zehirlenmeleri ile başvururken, ihmal/kaza nedenli zehirlenmeler en sık %41 ile ilaç dışı etkenlerle ve ikinci sırada %20,4 ile analjezik/antiinflatuar ilaçlar ile zehirlenmeler ile başvurmuştur ve bu istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$)(**Tablo 3**).

Tablo 3: Özkıymıy ve ihmal/kaza nedenli zehirlenmelerin zehirlenme etkenine göre değerlendirilmesi

Zehirlenme etkeni	Total		Özkıymıy		İhmal/Kaza		p
	n	%	n	%	n	%	
Solunum sistemi ilaçlar	10	2,1	2	1,9	8	2,1	<0,001
SSS ¹ ilaçlar	43	9	25	23,4	18	4,8	
İlaç dışı	154	32,1	1	0,9	153	41	
KVS ² ilaçlar	12	2,5	1	0,9	11	2,9	
Gastrointestinal ilaçlar	20	4,2	1	0,9	19	5,1	
Antibiyotik	22	4,6	1	0,9	21	5,6	
Analjezik ilaçlar	103	21,5	27	25,2	76	20,4	
Çoklu	64	13,3	44	41,1	20	5,4	
Diğer	52	10,8	5	4,7	47	12,6	

SSS: Santral sinir sistemi KVS: Kardiyovasküler sistem

İhmal/kaza nedenli zehirlenmeler erkek cinsiyette daha fazla, özkıymıy nedenli zehirlenmeler ise kız cinsiyette daha fazlaydı ($p=0,001$). Maruziyet şekli açısından değerlendirdiğimizde ise solunumsal zehirlenmeler kız cinsiyette daha fazla görülmekteydi ve bu istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı ($p=0,029$). Zehirlenmeye neden olan etkenler açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyette ilaç dışı etkenlerle zehirlenme kızlara göre daha fazla saptandı ($p=0,002$)(**Tablo 4**).

Pandemi öncesinde zehirlenme nedeni öngörülemez nedenler, pandemi döneminde ise maddenin yanlış kullanımı oranı yüksekti. Pandemi öncesi ilaç ana kategorilerinde analjezik/antiinflatuar oranı, pandemi dö-

neminde nonfarmakolojik ve çoklu kategori oranları yüksekti ($p=0,004$ $p=0,012$)(**Tablo 5**).

Tablo 4: Hastaların cinsiyetlerine göre değerlendirilmesi

		Erkek		Kız		p
		n	%	n	%	
Zehirlenme nedeni	Özkıymıy	19	7,06	91	29,45	<0,001
	Öngörülemez	15	5,58	25	8,09	
	Maddenin yanlış kullanımı	24	8,92	18	5,83	
	İhmal/Kaza	211	78,44	175	56,63	
Olay yeri	Ev dışı	32	11,55	25	7,96	0,140
	Ev	245	88,45	289	92,04	
Maruziyet şekli	Oral	259	93,84	283	90,13	0,029
	Solunum	12	4,35	28	8,92	
	Göz	3	1,09	0	0	
	Cilt yüzeyi	2	0,72	3	0,96	
Zehirlenme etkeni	İlaç dışı	127	47,04	106	34,19	0,002
	İlaç	143	52,96	204	65,81	

Tablo 5: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi verilerinin karşılaştırılması

		Pandemi öncesi		Pandemi dönemi		P
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	186	47,6	112	45,7	0,648
	Kız	205	52,4	133	54,3	
Yaş	0-2	150	38,4	107	43,7	0,334
	3-6	109	27,4	53	21,6	
	7-11	22	5,6	14	5,7	
	12-18	110	28,1	71	29	
	Özkıymıy	66	19,2	44	18,8	
Zehirlenme nedeni	Öngörülemez	32	9,3	8	3,4	0,004
	Maddenin yanlış kullanımı	17	4,9	25	10,7	
	İhmal	229	66,6	157	67,1	
İlaç ana kategorisi	Solunum sistemi	10	2,9	2	0,9	0,012
	SSS ilaçları	27	7,8	25	10,6	
	KVS ilaçları	10	2,9	2	0,9	
	Gastrointestinal ilaçları	10	2,9	10	4,3	
	Antibiyotik	16	4,6	9	3,8	
	Analjezik/Antiinflamatuvar	77	22,3	29	12,3	
	Çoklu ilaç	34	9,9	31	13,2	
	Diğer	27	7,8	28	11,9	
	Nonfarmakolojik	134	38,8	99	42,1	
	Oral	323	91	219	93,2	
Maruziyet şekli	Solunum yolu	26	7,3	14	6	0,573
	Göz	3	0,8	0	0	
	Cilt yüzeyi	3	0,8	2	0,9	
Olay yeri	Ev dışı	38	10,6	19	8,1	0,309
	Ev	319	89,4	215	91,9	
Başvuru şekli	Kendi aracı	302	79,9	186	78,8	0,747
	112 ambulansı	76	20,1	50	21,2	
	<30 dk	156	44,1	92	39,5	
	30-60dk	110	31,1	70	30	
	60-120 dk	30	8,5	25	10,7	
Geliş süresi	120-240 dk	29	8,2	24	10,3	0,653
	>240 dk	29	8,2	22	9,4	

ilaç dışı zehirlenmelerde en sık başvuru nedeni %23,6 (n=55) ile korozyiv madde alımı olmaktadır. Bunu %11,2 (n=26) ile deterjan ve %9,4 (n=22) ile dezenfektan maddeler izledi. Sınıflandırılmayan nonfarmakolojik ajanlar %15,9'unu oluşturmaktaydı. Erkek cinsiyette nonfarmakolojik etkenlerle zehirlenme, kız cinsiyette ise farmakolojik ajanlar ile zehirlenme daha sık görülmekteydi ($p=0,097$). Nonfarmakolojik etkenler yaz, farmakolojik etkenler ise sonbaharda daha sık görülmekteydi ($p=0,004$). Tek ilaç ile olan zehirlenmelerde en sık rastlanan etken %20,2 (n=57) ile parasetamol idi. Bunu %14,2 (n=40) ile NSAİİ ve %8,51 (n=24) ile mineral/vitaminler takip etmekteydi. İlaç dışı etkenler ile zehirlenmelerde şikayet %47,6 ile mevcuttu. İlaçlar ile zehirlenmelerde bu oran %25,6 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,001$). En sık şikayetler %21,8 ile (n=129) ve %11,5 (n=68) kusma idi.

Şikayetlerde pandemi döneminde istemsiz hareket oranı pandemi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,034$). Pandemi öncesi dönemde istemsiz hareket ile hiç başvuru olmamışken pandemi döneminde 5 olguda istemsiz hareket şikayeti mevcuttu (**Tablo 6**).

Tablo 6: Olguların pandemi öncesi ve pandemi döneminde şikayetlerine göre dağılımları

Şikayet	Pandemi öncesi		Pandemi dönemi		P
	N	%	N	%	
Yok	235	66,2	154	65,3	0,813
Bulantı	80	22,5	49	20,8	0,609
Kusma	43	12,1	25	10,6	0,571
Ağızda yanma/ kızarıklık	14	3,9	12	5,1	0,508
Uyku hali	12	3,4	8	3,4	1,000
Karın ağrısı	12	3,4	4	1,7	0,216
Baş dönmesi	8	2,3	5	2,1	0,913
Gözlerde yanma/ kızarıklık	7	2	6	2,5	0,643
İshal	8	2,3	3	1,3	0,539
Bilinç bulanıklığı	7	2	4	1,7	1,000
Çarpıntı	4	1,1	4	1,7	0,719
Boğaz ağrısı	6	1,7	1	0,4	0,252
Öksürük	6	1,7	0	0	0,086
Baş ağrısı	3	0,8	2	0,8	1,000
İstemsiz hareket	0	0	5	2,1	0,010
Kızarıklık/Döküntü	3	0,8	0	0	0,279
Nefes darlığı	1	0,3	1	0,4	1,000
İstemsiz hareketler	1	0,3	1	0,4	1,000
Çift görme	1	0,3	0	0	1,000
Bayılma	1	0,3	0	0	1,000
Emmede azalma	1	0,3	0	0	1,000
Epistaksis	1	0,3	0	0	1,000
Tinnitus	1	0,3	0	0	1,000

Hastaların 482'sinin (%81,4) fizik muayenesinde bir özellik saptanmamıştır. En sık fizik muayene bulgusu genel durum bozukluğu olarak bulunmuştur ve bunu hipersalivasyon izlemiştir. Fizik muayene bulgularından genel durum bozukluğu istatistiksel olarak pandemi döneminde anlamlı düşüktü ($p=0,034$) (**Tablo 7**).

Tablo 7: Fizik muayene bulgularının pandemi öncesi ve pandemi döneminde karşılaştırılması

Fizik muayene	Pandemi öncesi		Pandemi dönemi		P
	N	%	N	%	
Yok	281	78,9	199	84,3	0,090
Genel durum bozukluğu	47	13,2	18	7,6	0,034
Hipersalivasyon	16	4,5	12	5,1	0,740
Ajitasyon	9	2,5	5	2,1	0,748
Bilinç konfüze	8	2,3	5	2,1	0,917
Taşikardi	5	1,4	2	0,8	0,708
Hiperglisemi	5	1,4	0	0	0,163
Distoni	0	0	3	1,3	0,063
Hipotansiyon	2	0,6	1	0,4	1,000
Hipertansiyon	2	0,6	1	0,4	1,000
Bradikardi	1	0,3	1	0,4	1,000
Tremor	1	0,3	1	0,4	1,000
Ataksi	0	0	1	0,4	0,399
Kore	1	0,3	0	0	1,000

Başvuran olguların %96,5'una tedavi uygulanmıştır. En sık uygulanan tedaviler %89,4 ile hidrasyon ve %38,2 ile aktif kömürdür. Vakaların %3,5'i herhangi bir tedavi almadan acil serviste izlenmiştir. Pandemi döneminde tedavi oranı pandemi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,014$). Tedavilerden pandemi döneminde mide lavajı, aktif kömür, monitörizasyon oranları pandemi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, hidrasyon oranı yüksekti ($p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,044$ $p=0,049$ sırasıyla). Pandemi döneminde şifa ile taburcu oranı yüksek, sevk ve servis oranı düşüktü (**Tablo 8**).

Tablo 8: Olguların pandemi öncesi ve pandemi dönemi tedavi verileri

Tedavi	Pandemi öncesi		Pandemi dönemi		P
	N	%	N	%	
Yok	18	5,1	3	1,3	0,014
Hidrasyon	311	87,4	220	92,4	0,049
Aktif kömür	157	44,1	70	20,9	<0,001
Mide lavajı	150	42,1	61	25,6	<0,001
Pantoprazol	77	21,6	59	24,8	0,369
Ondansetron	61	17,1	29	12,2	0,099
Beslenmeme	31	8,7	30	12,6	0,659
Oksijen	28	7,9	19	8	0,947
N-asetilsistein	13	3,7	3	1,3	0,078
Göz lavajı	6	1,7	3	1,3	0,747
K vitamini	3	0,8	1	0,4	0,653
Propranolol	3	0,8	1	0,4	0,653
Biperiden	2	0,6	2	0,8	1,000
Feniramin	2	0,6	1	0,4	1,000
Parasetamol	2	0,6	0	0	0,519
Metpamid	1	0,3	0	0	1,000
Deksametazon	1	0,3	0	0	1,000
Amlodipin	1	0,3	0	0	1,000

TARTIŞMA

Çalışmamızda en sık zehirlenme 5 yaş altı çocuklarda, sıklıkla da ihmal ve kaza nedeniyle olmuş iken, daha ileri yaş ve sıklıkla kız çocuklarında özkiyım nedenli zehirlenmeler daha sık saptanmıştır. Pandemi öncesi ve pandemi dönemleri arası başvurularda, pandemi döneminde daha az zehirlenme hasta başvurusu olmuş olup, hastanede kalış süreleri ve yatış sıklıkları da daha az bulunmuştur. Özkiyım nedenli zehirlenmeler genellikle çoklu ilaç alımı ve sıklıkla da analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlarla olmuştur.

Zehirlenmeler hastaneye sık başvuru sebepleri arasında sayılmaktadır (5). Olguların cinsiyet dağılımı ülke, coğrafya, sosyoekonomik durum ve birçok etkene göre değişebilmektedir. Amerika zehir kontrol birliği 2020 verilerine göre çocukluk çağındaki zehirlenme olgularının %50,73'ü erkek, %49,79'u kız idi (vakaların %0,5'inin cinsiyeti saptanamamıştır) (6). Ulu ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada kız hasta oranı %54,1, Öztoprak ve ark.'nın (8) Konya merkezli 5 yıllık yaptığı bir çalışmada kız hasta oranı % 57,3 iken Özasan ve ark.'nın (9) yaptığı Kahramanmaraş merkezli bir çalışmada ise erkek hasta oranı % 51,3 ile çoğunluktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sonuçların çalışmamızla benzer olduğu ve en sık zehirlenmelerin 0 - 5 yaş arasında olduğu görülmüştür (9, 10). Bu yaş grubunda zehirlenme nedenlerinin daha sık olmasının sebepleri arasında nesneleri merak edip ağıza alma isteği, bir şeyleri tanımak için tat duyularını kullanmaları ve ilaç - besin ayırımı yapamadıkları için yiyecek olarak algılamaları sayılabilir (6). Aile veya çocuğun bakımını üstlenen kişi kaynaklı zehirlenmeler bu yaş grubunda daha sık görülmektedir. Ai-

lelerin zehirlenme konusunda yeterince bilgi sahibi olmamaları, ilaçları çocukların ulaşabilecek yerlere, kilit altında olmayan yerlere koymaları aile ihmalleri arasında sayılabilir (11 - 13).

Mevsimsel olarak gruplandırıldığında toplamda %27 ile en sık yazın başvuru olurken %23 ile en az kışın başvuru olmuştur. Pandemi öncesi dönemde %30 ile sonbahar dönemi en sık başvuru olurken %21 ile ilkbaharda en az başvuru olmuştur. Pandemi döneminde sonbahar %17,6 ile en düşük, yaz ise %30 ile en yüksek başvuru oranlarına sahiptir. Pandemi döneminde sonbahar ayının en düşük olması sokağa çıkma yasağı olduğu dönemler nedeni ile olabilir. Yorulmaz ve ark. (14) ve Günay ve ark. (15) yaptıkları çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi yaz aylarında başvuruların arttığı ifade edilmiştir. Ulusal zehir danışma merkezi (UZEM) kayıtlarında da zehirlenme vakalarının en çok yaz aylarında olduğu dikkati çekmiştir (16).

Zehirlenme nedeni eğer özkıyım nedeni ise, hasta taburcu edilmeden önce mutlaka bir Çocuk Psikiyatri Uzmanından görüş alınmalıdır. Özkıyım nedeni zehirlenmelerin de %82,7'si kız cinsiyettir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda zehirlenme olgularının neden-yaş oranları çalışmamızla benzer olup UZEM 2008 raporunda da benzer veriler bulunmaktadır (8, 17). Özkıyım nedeni zehirlenmelerin kız çocuklarında sık görülmesi emosyonel olarak daha hassas olmaları, aileleri ile her şeyi paylaşamamaları ve sosyo-kültürel faktörler sayılabilir. Bu sonuçlar incelendiğinde ergenlik dönemindeki kız çocuklarını eğitmek, onlara psikolojik destek olanakları sağlamak ve ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesini sağlamak gerektiği sonuçlarına varılabilir (18, 19). Özkıyım nedeni zehirlenmeler en çok kış ayı olmasına rağmen yüzdeler dilim yaz, sonbahar ve kış aylarında çalışmamızda oranlar birbirine çok yakındır fakat ilkbahar ayında %17,3 ile belirgin bir azalma dikkati çekmektedir. Arat ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde %28,9 ile en sık kış aylarında özkıyım vakalarının yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi olarak kış mevsiminde kişilerin depresyona daha meyilli olabileceği düşünülebilir.

Pandemi öncesi dönemde maksimum takip süresi 192 saat iken pandemi döneminde bu 96 saate düşmüştür. Pandemi döneminde ön-

cesi döneme göre şifa ile taburcu %81,2 den %88,8'e yükselmiş servise yatış ise %8'den %2,9'a düşmüştür. Bu istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,017$). Bunun nedeni olarak pandemi süresinde acil servislerin Covid 19 açısından riskli olabileceği bu yüzden hem ailelerin hem de sağlık çalışanlarımızın hastayı değerlendirip riskli süre bitiminde asemptomatik hastaları daha seri taburcu etmeleri neden olabilir. Hastaların izlenme süreleri Öztoprak ve ark. (8) yaptığı bir çalışmada $2,01 \pm 1,217$ gün, Dereci ve ark. (10) $1,8 \pm 0,6$ gün, Bucak ve ark. (21) da $34,6 \pm 15,97$ saat olarak bulmuşlardır. Olgularımızın ortalama yatış süreleri önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki verilere göre hastaların %90,4'ünde zehirlenme evde, %9,6'sında ev dışı ortamlarda gerçekleşmiştir. Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği, Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2008 Yılı Raporuna göre zehirlenmelerin %93,4'ü evde gerçekleşmiştir (22). Bizim çalışmamız da Amerika çalışmasına oldukça yakındır. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde de bu oranlar benzer olup istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Zehirlenmelerin daha çok evde olmasının sebepleri arasında zehirlenme etkenlerinin evde daha çok olması, çocukların ulaşabileceği yerlerde olması, etkenlerin saklandığı kapların kolayca açılabilir olması, ilaç ve diğer toksik maddelerin gelişigüzel olarak çöpe atılması, ailelerin bu konuda eğitimsiz olması sayılabilir (23, 24).

Ülkemize yapılan çalışmalarda çocuklarda zehirlenmeye yol açan maddenin en çok %63,5 ile %94,5 arasında oral yolla alındığı gösterilmiştir (14,17,25). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık maruziyet oral yoldan olup %91,9'dur. Bunu %6,8 ile solunum yolu ile gerçekleşen zehirlenmeler izlemiştir. Oral yoldan alım nedeni zehirlenmelerin daha sık olmasının sebepleri arasında maruziyetin daha kolay olabileceği, çocukların yiyecek ile zehiri ayırt edemeyip tanıma amaçlı bir şeyleri ağızlarına götürmeleri düşünülebilir (11).

Çalışmamızda pandemi öncesi ve pandemi döneminde ilaç ve ilaç dışı etkenlerle zehirlenme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık zehirlenme etkeni ilaçlar olarak gözlemlenmiştir (24, 25). Gökay ve ark. (25) yaptığı çalışma-

da %8 ve Aygin ve ark. (24) yaptığı çalışmada %23,6 ile parasetamol çalışmamızla benzer şekilde zehirlenmelerde ilk sırada yer almıştır. İlaçların günümüzde çok yaygın olarak kullanılması, çocukların ulaşabileceği yerlere bırakılması, ailelerin veya çocuğun bakımını üstlenen kişilerin bu konuda dikkatsiz/eğitimsiz olması, ilaçların çocuklar tarafında kolayca açılabilir olması zehirlenmelerde ilaçların ilk sırada olmasının sebepleri arasında sıralanabilir.

Çalışmalarda çoklu ilaçlar ile zehirlenmelerin %5,6 ile %38,9 arasında olduğu gösterilmiştir (26). Ülkemizde Arat ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada toplam zehirlenmelerin %7'si, özkıyım amaçlı zehirlenmelerin ise %33'ünün çoklu ilaçlar olduğu gösterilmiştir. Ergenlik çağında özkıyım nedenli zehirlenmeler ile çoklu ilaç alımı arasında Lee ve ark. (26) ilişki olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamız da yurtiçi ve yurt dışı çalışmalar ile uyumludur. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı rapora göre de verilerimiz uyuşmakta olup raporda çoklu ilaç alımları kız çocuklarda ve özkıyım nedenli alımlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (2).

Zehirlenmelerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli nedenlerden biri de zehirlenme sonrası hastaneye başvuru süresidir. Sümer ve ark. (27) yaptığı bir çalışmada olguların % 50,2'sinin ilk bir saatte, Türkmenoğlu ve ark. (1) yaptığı karşılaştırılmalı iki çalışmada hastaların %54 ve %63,5'unun ilk iki saatte hastaneye başvurduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu veriler ile benzer şekilde %42,2'si ilk 30 dakika içerisinde, %72,9'u da ilk bir saatte hastaneye başvurmuştur. En erken başvuru 5. dakikada en geç başvuru ise 96 saat sonrasında olmuştur. Ortalama başvuru süresi ise 60 dakika olarak hesaplanmıştır. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde başvuru süreleri açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Toksik madde alımı sonrası hastaneye başvuru süresini etkileyen faktörler arasında ailenin sosyoekonomik düzeyi, eğitim durumu, hastaneye yakınlığı, bölgenin coğrafi yapısı sayılabilir. Çalışmamızda hastaların % 82,3'ünün ilk 2 saatte hastanemize başvurduğu bilgisi alınmıştır. Bunun sebebi olarak hastanemizin merkezi bir konumda olması ve ulaşım kolaylığı düşünülebilir.

Özkıyım amaçlı zehirlenmelerin %41,1'i çoklu ilaçlarla, %25,2 si analjezik/antiinflamatuvar ilaçlarla ve %23,4'ü SSS ilaçları ile olduğu görüldü. İhmal/kaza nedenli zehirlenmelerin sadece %5,4'ü çoklu ilaç zehirlenmelerinden oluşuyordu. İhmal/kaza nedenli zehirlenmeler en sık %41 ile ilaç dışı etkenlerle, sonrasında %20,4 ile analjezik/antiinflamatuvar ilaçlarla zehirlenme ile hastanemize başvurdu (Tablo 3). Arat ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde özkıyım nedenli zehirlenmelerde en sık kullanılan ilaç grupları analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar (n=35, %39.3) ve santral sinir sistemi ilaçları (n=14, %15,5) idi. Antidepresan ve antiepileptik ilaçları çalışmamızda SSS ilaçları başlığı altında topladık. Yurt içinde yapılan çalışmalarda veriler çalışmamızla benzerdir. Özkıyım amaçlı zehirlenmelerde SSS ilaçlarının sık tercih edilmesi hastaların kendi ilaçlarını kullanabileceğini düşündürmüştür. İhmal/kaza nedenli zehirlenmelerin ilaç dışı etkenlerle sık olması ailelerin dikkatsizliği, bu konuda eğitimsiz olmaları, sosyoekonomik düzey ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Zehirlenme ile başvuran hastaların klinik bulgularının genellikle hafif olduğu, fakat zehirlenmenin birçok klinik bulgu ile ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Hastalarda genel bulgulara ek olarak nörolojik ve gastrointestinal semptomların da görülebileceği gösterilmiştir (28). Yapılan çalışmalarda en sık rastlanan bulgular çalışmamıza benzer şekilde bulantı ve kusma olmuştur (10, 14, 17, 29). Çalışmamızdaki olgularımızın 389'unun (%65,8) başvuru esnasında aktif bir şikayeti yoktu, bu alınan miktarların küçük olduğu yahut alınan miktarın zehirlenmeye neden olacak miktarda olmaması veya henüz semptom ortaya çıkmadan hastaneye başvurulması sebebiyle olduğu düşünülmüştür. Olguların 129'u (%21,8) bulantı ve 68'i (%11,5) kusma ile başvurmuştu. Hastada ani başlayan bulantı, kusma, karın ağrısı, bilinç bulanıklığı gibi bulgularda anamnezde zehirlenme olmasa bile ayırıcı tanı olarak mutlaka akılda tutulmalıdır (30). Pandemi öncesi ve pandemi dönemi olarak değerlendirdiğimizde ilk dört bulgunun sıklık sıralamasında bir değişiklik saptanmamıştır. Pandemi öncesi dönemde istemsiz hareket şikayeti ile hiç başvuru yok iken, pandemi döneminde 5 hasta istemsiz hareket şikayeti ile

başvurmuştur. İstemsiz hareket ile gelen hastaların üçü alkol/esrar tüketimi nedeniyle ve ikisi özkiyim nedeni çoklu ilaç içimi sebebiyle başvurmuştur. Bu istatistiksel farklılık pandemiye bağlanmamış olup hastaların aldığı etkenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ilaç dışı etkenler ile zehirlenmelerde semptom varlığı %47,6 iken, ilaçlar ile zehirlenmelerde %25,6'dır. Çalışmamızdan farklı olarak Binay ve ark. (31) yaptığı çalışmada ilaçlar ile zehirlenmelerde diğer etkenler ile zehirlenmelere oranla görülen semptomlar daha fazlaydı. İlaç dışı etkenler ile zehirlenmelerde ağız içi yanık/kızarıklık, ağrı gibi semptomların daha sık görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (32). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Yorulmaz ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada olguların %34,6'sına mide lavajı, %42,7'sine aktif kömür, Aygin ve ark. (24) yaptığı çalışmada hastaların %61,8'ine mide lavajı ve aktif kömür verilmiştir. Biçer ve arkadaşlarının (23) çalışmasında da %37'sine mide lavajı, %37'sine aktif kömür uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda zehirlenme ile başvuran vakalar için hidrasyon tedavisinin %66,5-76,8'inde yeterli olduğu belirtilmiştir (21, 31). Çalışmamızda hidrasyon tedavisi bu verilerin üzerinde çıkmıştır. Bunun nedeni, mide lavajı ve aktif kömür uygulama hastalar sırasında beslenemediğinden intravenöz mayi verildiği düşünülmüştür. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi karşılaştırdığımızda ise pandemi öncesi dönemde tedavisiz takip edilen hasta oranı %5,1 iken, pandemi döneminde bu oran %1,3'e düşmüştür. Bunun nedeni olarak pandemi döneminde acil servislerde gerçekten gerekli hastaların takip edildiği düşünülmüştür. Pandemi öncesi mide lavajı ve aktif kömür tedavileri sırasıyla %44,1 ve %42,1 iken pandemi döneminde bu oranlar %20,9 ve %25,6 ya düşmüştür. Bütün hastalarımız Ulusal Zehir Danışma Hattına danışılıp tedavileri ona göre düzenlenmiştir. Bu oranlardaki düşüşün sebebi olarak zehir danışma merkezinin telefonu olan 114'ün pandemi döneminde Covid-19 bulaş nedeniyle daha hassas davranması ve gerçekten gerekli hastalara bu tedavileri önermeleri nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Çalışmadaki kıtlılıklarımız, geriye dönük kesitsel çalışmamızda bazı hastaların kayıtlarına ulaşamamamız ve hasta sayının az olması olarak gösterilebilir. Prospektif planlanacak çalışmalarda ailelere anket yapılarak olayın oluş şekli incelenip alınabilecek önlemler konusunda daha etkin sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak; beş yaş altında daha sık görülen ihmal/kaza nedeni ile zehirlenmeleri önlemek amacıyla ailelere eğitimler verilmeli, zehirlenmeye neden olabilecek ajanlar çocukların ulaşamayacağı yerlere konulmalıdır. En sık ergen kızlarda ve çoklu ilaç alımı ile görülen özkiyim nedeni zehirlenmeler sosyal ve psikolojik nedenlerle olduğundan, bu çocuklara ve ailelerine riskli gruplara psikososyal destek verilerek zehirlenmeye engel olunmaya çalışılabilir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın yapılmasında yardımcı olan hastanemiz çocuk acilinde çalışan doktorlara teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Türkmenoğlu Y, Akşahin Gümüšoğlu B, Sarıtaş Ü, et al. Çocukluk Çağı Zehirlenmelerine Yeniden Bakış. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(2):82-91.
2. Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, et al. eds. World Report on Child Injury Prevention. Geneva: World Health Organization; 2008.
3. Uzel N, Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Zehirlenmeler. Pediatri ; 3 Baskı, Cilt 2, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2002;1529-55.
4. Sharif F, Khan RA, Keenan P. Poisoning in a paediatric hospital. Ir J Med Sci. 2003;172(2):78-80.
5. Isac R, Gafencu M, Nastasie IA, et al. Accidental poisoning in paediatric patients—latest follow-up. Archives of Disease in Childhood. 2017;102:178, 375.
6. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(12):1360-541.
7. Ulu K, Hasbal Akkuş C, Ulu ŞE, Erkum İT, Oral Cebeci S. Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Geriye Dönük Değerlendirilmesi ve Maliyet Analizi. Çocuk Dergisi. 2019;19(3):138-47.

8. Öztoprak Ü, Energin V. Çocuk Acil Servisine Zehirlenme Nedeniyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. *Journal of Contemporary Medicine*. 2020;10(4):585-90.
9. Özaslan MM, Temiz F, Acıpayam C, Serinç Akkeçeci BN, Dalkıran T. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine Ocak 2013-Haziran 2017 Yılları Arasında Zehirlenme Nedeniyle Başvuran Hastaların 11. Demografik Olarak İncelenmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;16(2):251-56.
10. Dereci S, Tuğba K, Genç A, Serdaroğlu F, Akçam M. Isparta bölgesindeki çocukluk çağı zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(3):319-25.
11. Penny, L, Moriarty T. Poisoning in children. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2009;9(4):109-113.
12. Arısoy N, Aji DY. Zehirlenmeler. Onat T (ed). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*;1. Baskı, Cilt 2, İstanbul; Eksen Yayınları. 1996; 1037-55.
13. Aji DY, İlter Ö. Türkiye'de çocuk zehirlenmeleri. *Türk Ped Arşivi*. 1998;33:154-8.
14. Yorulmaz A, Akbulut H, Yahya İ, Aktaş R, Emiroğlu HH, Peru H. Çocuk acil servisine zehirlenme nedeni ile başvuran olguların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine*. 2017;4:96-103.
15. Günay A, Uğurlu Z, Ceylan A, Ayten N. 2012-2017 Yılları Arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Acil Servis'e Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Olarak İncelenmesi. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi*. 2019;6(1):13 - 7.
16. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2014-2020 yılları Raporları s: 137-286. Available from; https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Uzem/uzem_raporlari_2014-20.pdf.
17. Akgül F, Er A, Çelik FÇ, Çağlar A, Ulusoy E, Yılmaz D, et al. Retrospective analysis of childhood poisoning. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi*, 2016;3(2): 91-6.
18. Lin YR, Liu TH, Liu TA, Chang YJ, Chou CC, Wu HP. Pharmaceutical poisoning exposure and outcome analysis in children admitted to the pediatric emergency department. *Pediatrics and Neonatology*. 2011;52(1):11-7.
19. Aktepe E, Kandil Ş, Göker Z, Sarp K, Topbaş M, Özko-rumak E. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerde sosyodemografik ve psikiyatrik özelliklerin değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2006;5(6):444 - 54.
20. Arat C, Türkmenoğlu Y, Akşahin BG, et al. Assessment of Suicidal Poisoning In Our Pediatric Emergency Department. *Van Medical Journal*. 2016;23(1):7-12.
21. Bucak İH , Turgut M, Tümgör G, Eynallı A. Çukurova Bölgesinde Üçüncü Basamak Bir Hastanede 2006-2010 Yılları Arasında Çocukluk Çağı İlaç Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015;9(2):124-30.
22. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(10):911-1084.
23. Biçer S, Sezer S, Çetindağ F, et al. Çocuk Acil Kliniği 2005 Yılı Akut Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal*. 2015;20(1):12-20.
24. Aygin D, Açıl H. Çocuk acil ünitesine başvuran 0-18 yaş arası zehirlenme olgularının incelenmesi. *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni*. 2014;48(1):27-33.
25. Gökay SS, Yılmaz HL, Çelik T ve ark. Çocuk Acil Servisimize Getirilen Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine*. 2014;1:81-6.
26. Lee HL, Lin HJ, Yeh SY, Chi CH, Guo HR. Etiology and outcome of patients presenting for poisoning to the emergency department in Taiwan: a prospective study. *Human and Experimental Toxicology*. 2008;27(5):373-79.
27. Sümer V, Güler E, Karanfil R, Dalkıran T, Gürsoy H, Garipardıç M at al. Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2011;46(3):234-40.
28. Keka A, Ramosaj A, Toro H, et al. Acute poisoning in children; changes over the years, data of pediatric clinic department of toxicology. *Journal of Acute Disease*. 2014;3(1):56-8.
29. Güven Baysal Ş, Yıldız FM. Çocukluk çağı zehirlenme olgularının epidemiyolojik ve demografik özelliklerinin incelenmesi. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;1(2):37-42.
30. Genç G, Saraç A, Ertan Ü. Çocuk Hastanesi Acil Servisine Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. *Nobel Medicus*. 2007;3(1):18-22.
31. Binay Ç, Şahin GT, Biçer S, ve ark. Çocuk Acil Ünitesi 2006 Yılı Zehirlenme Vakalarının Değerlendirilmesi. *Journal of Academic Emergency Medicine/Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*, 2010;9(1):31-40.
32. Kendirci HNP, Çolakoğlu EY, Hızlı Ş ve ark. Hastanemiz çocuk acil servisine başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2011;5(1):29-35.

HİSTEREKTOMİ YAPILAN KADINLARDA ENDOMETRİYAL BİYOPSİ VE KOLPOSKOPİ DESTEKLİ SERVİKAL BİYOPSİNİN TANI DOĞRULUĞU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DIAGNOSTIC ACCURACY OF ENDOMETRIAL SAMPLING AND COLPOSCOPY GUIDED CERVICAL BIOPSY IN WOMEN UNDERGOING HYSTERECTOMY: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Şeyma İlayda PALTACI¹, Sudaba GARİBOVA², Rıza DUR³, Mine KANATPEKTAS³

¹Dr. Halil İbrahim Özsoy Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

²Afyonkarahisar Özel Fuar Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, ameliyat öncesi alınan endometriyal ve servikal biyopsi sonuçlarını, ilgili histerektomi örneklerinin histopatolojik özellikleriyle karşılaştırmak ve böylece tutarlılıklarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, 1 Ocak 2017 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında çalışma merkezinde servikal ve endometriyal biyopsilerle doğrulanan, benign ve malign endikasyonlarla gerçekleştirilen 390 histerektominin retrospektif bir incelemesidir.

BULGULAR: Yetmiş dört histerektominin (%19,0) preoperatif servikal biyopsi sonucu, 316 histerektominin ise preoperatif endometriyal biyopsi sonucu (%81,0) vardı. Benign lezyonlar için endometriyal biyopsi sonuçları ile ilgili histerektomi örnekleri arasında yalnızca %55,6 uyum ($\kappa=0,011$) vardı ve anlamlı korelasyon yoktu ($\chi^2=4,500$, $p=0,343$). Preinvaziv ve malign lezyonlar için servikal biyopsi sonuçları ile ilgili histerektomi örnekleri arasında %85,1 uyum ($\kappa=0,462$) ve anlamlı korelasyon vardı ($\chi^2=106,349$, $p=0,001$). Polipleri ortaya koyan endometriyal biyopsi sonuçları 59,3 ile en düşük tanısal doğruluğa sahipti. Biyopsi sonuçlarında atipik kompleks hiperplazi saptanan hastaların %52,2'sinde endometriyal kanser tespit edildi.

SONUÇ: Endometriyal biyopsinin göreceli olarak daha düşük tanısal doğruluğu, benign endikasyonlarla histerektomi planlanan hastalarda kesin tanı için gerekli olmadığını düşündürmektedir. Kompleks atipik hiperplazi ve endometriyal kanserin birlikte görülme oranının göreceli olarak daha yüksek olması, biyopsi bazlı hiperplazisi olan hastalarda histerektomi planlanmadan önce rahim boşluğunun görüntülenmesi için histeroskopi yapılabileceğini de göstermektedir. Servikal biyopsi sonuçları ile ilgili histerektomi örnekleri arasındaki uyum oranının nispeten yüksek olması serviksin pre-invaziv ve malign lezyonlarının tedavisinde kolposkopinin önemini ve geçerliliğini desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Biyopsi, Teşhis, Histerektomi, Patoloji.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to compare the results of the pre-operatively obtained endometrial and cervical biopsies to the histopathological characteristics of the related hysterectomy specimens and, thus in vestigate their consistency.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective review of 390 hysterectomies performed for both benign and malignant indications as verified by cervical and endometrial biopsies at the study center between 1 January 2017 and 1 January 2023.

RESULTS: Seventy-four hysterectomies (19.0%) had preoperative cervical biopsy results, while 316 had preoperative endometrial biopsy results (81.0%). Only 55.6% agreement ($\kappa=0.011$) and no significant correlation between endometrial biopsy results and related hysterectomy specimens for benign lesions ($\chi^2=4.500$, $p=0.343$). There were 85.1% agreement ($\kappa=0.462$) and a significant correlation between cervical biopsy results and related hysterectomy specimens for pre-invasive and malignant lesions ($\chi^2=106.349$, $p=0.001$). Endometrial biopsy results presenting polyps had the lowest diagnostic accuracy of 59.3% and endometrial cancer was identified in 52.2% of the patients whose biopsy results revealed complex hyperplasia with atypia.

CONCLUSIONS: The relatively lower diagnostic accuracy of endometrial biopsy suggests that it is not required for definitive diagnosis in patients who are scheduled to have a hysterectomy for benign indications. The relatively higher rate of complex atypical hyperplasia and endometrial cancer co-existence also indicates that hysteroscopy can be performed to visualize the uterine cavity before a hysterectomy is planned for patients with biopsy-based hyperplasia. The relatively higher concordance rate between cervical biopsy results and related hysterectomy specimens supports the significance and validity of colposcopy in the management of pre-invasive and malignant lesions of the cervix.

KEYWORDS: Biopsy, Diagnosis, Hysterectomy, Pathology.

Geliş Tarihi / Received: 27.07.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Şeyma İlayda PALTACI

Dr. Halil İbrahim Özsoy Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

E-mail: drilaydapaltaci@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0009-0006-1038-2075, 0000-0002-9412-3938, 0000-0002-9225-9030, 0000-0003-2862-3288

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2023/10).

INTRODUCTION

Hysterectomy refers to the removal of the uterus surgically. This operative procedure is the most performed gynecological surgery worldwide (1). Hysterectomy can be carried out for benign and malignant indications. Benign indications such as uterine leiomyomas and abnormal vaginal bleeding constitute the major reason for hysterectomies (1, 2). On the other hand, malignant indications for hysterectomy predominantly consist of gynecological tumors (3). Each hysterectomy sample should be examined histopathologically as histological findings are considered the main basis for the ultimate diagnosis (4, 5).

Being a major indication for hysterectomy, abnormal uterine bleeding has a variety of underlying etiologies including fibroids, endometrial polyp, endometrial hyperplasia, adenomyosis, infectious diseases, early pregnancy complications, and malignancies (6). Endometrial biopsy is usually performed to identify the underlying etiology of abnormal uterine bleeding as this method allows the efficient sampling of endometrium and its quick analysis (7). Since endometrial cancer is the fourth most frequent cancer among women, endometrial biopsy should be performed essentially in all women with abnormal uterine bleeding (8, 9). It has been reported that endometrial biopsy procedure has a high sensitivity and specificity for detecting endometrial hyperplasia and endometrial malignancy. Therefore, endometrial biopsy remains the first-line tool for diagnostic workup of abnormal uterine bleeding (10, 11).

As for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasms and cervical cancer, colposcopy-guided cervical biopsy has been designated as the gold standard. Besides, histopathology has been addressed as the reference standard for specifying the treatment and subsequent follow-up in women with premalignant and malignant cervical lesions (12, 13).

This study aims to compare the results of the preoperatively obtained endometrial and cervical biopsies to the histopathological characteristics of the related hysterectomy specimens and, thus, investigate their consistency.

MATERIALS AND METHODS

Written informed consent was obtained from each participant. This is a retrospective review of 1311 hysterectomies which were performed for both benign and malignant indications at the study center between 1 January 2017 and 1 January 2023. The hysterectomies with unknown or absent preoperative biopsy results and the hysterectomies with endometrial biopsy results announced more than two months before surgery were excluded. Therefore, 390 hysterectomies (29.7%) were included. Endometrial biopsy was done by using the dilatation and curettage (D&C) technique. In this technique, the patient was put into a dorsal lithotomy position and then general anesthesia or paracervical block was performed. After the perineum and vagina were cleansed, the cervix was dilated with small Hegar dilators. Then, the uterine cavity was achieved and evacuated.

A cervical biopsy was acquired under the guidance of colposcopy. Before colposcopic observation was begun, the cervical surface was cleaned with saline, and all secretions were wiped away. Afterward, the cervix was carefully examined by colposcopy, and cervical tissue was stripped by punch biopsy forceps at the site of a colposcopic lesion. All histological sections derived from hysterectomy specimens and endometrial and cervical biopsies were fixed in formalin, embedded in paraffin, cut into 5-mm-thick sections, and stained with hematoxylin and eosin for histopathological examination.

Ethical Committee

The present study is approved by the ethical committee of Afyonkarahisar Health Sciences University where it was undertaken (Grant no:2023/10).

Statistical Analysis

Collected data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences version 22.0 (SPSS, SPSS IBM., Armonk, NY, USA). Categorical data were denoted as numbers and percentages. Sensitivity, specificity, positive and predictive values, and diagnostic accuracy were calculated for biopsy results. Chi-square test was used to assess the correlations and Cohn's Kappa test was used to evaluate the concor-

dance between preoperative and postoperative histological findings. Two-tailed p values <0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

Three hundred sixteen hysterectomies had preoperative endometrial biopsy results (81.0%). Twenty-seven hysterectomies (8.5%) had preoperative endometrial biopsy results that reported benign lesions. Our research shows that there is only 55.6% agreement ($\kappa=0.011$) and no statistically significant correlation between endometrial biopsy results specifying benign lesions and related hysterectomy specimens ($\chi^2=4.500$, $p=0.343$) (**Table 1**).

Table 1: Correlation of benign endometrial biopsy results and hysterectomy findings

		Hysterectomy specimen				
		Polyp	Benign changes	Simple hyperplasia without atypia	Simple hyperplasia with atypia	Endometrial cancer
Endometrial biopsy	Polyp	13	7	1	1	2
	Benign changes	-	2	-	-	1
Total		13	9	1	1	3

Histopathological examination revealed more severe findings in the hysterectomy specimens of 5 patients (18.5%) who had endometrial biopsy results reporting benign lesions. A total of 289 hysterectomies (91.5%) had preoperative endometrial biopsy results which included pre-malignant and malignant lesions. This study demonstrates that there is 77.5% agreement ($\kappa=0.357$) and a significant correlation between endometrial biopsy results pointing out pre-malignant and malignant lesions and related hysterectomy specimens ($\chi^2=793.906$, $p=0.001$) (**Table 2**).

Table 2: Correlation of premalignant and malignant endometrial biopsy results and hysterectomy findings

		Hysterectomy							
		Simple hyperplasia without atypia	Simple hyperplasia with atypia	Complex hyperplasia without atypia	Complex hyperplasia with atypia	Polyp	Benign changes	Endometrial cancer	Uterine sarcoma
Endometrial biopsy	Simple hyperplasia without atypia	11	1	-	1	4	12	-	-
	Simple hyperplasia with atypia	-	2	-	1	-	1	-	-
	Complex hyperplasia without atypia	-	-	1	-	-	-	-	-
	Complex hyperplasia with atypia	6	2	-	11	-	3	24	-
	Endometrial cancer	-	1	-	4	-	-	186	4
Uterine sarcoma	Uterine sarcoma	-	-	-	-	-	-	1	13
	Total	17	6	1	17	4	16	211	17

Seventy-four hysterectomies (19.0%) had preoperative cervical biopsy results. These results display that there is 85.1% agreement ($\kappa=0.462$) and a significant correlation between cervical

biopsy results pointing out pre-invasive and malignant lesions and related hysterectomy specimens ($\chi^2=106.349$, $p=0.001$) (**Table 3**).

Table 3: Correlation of cervical biopsy results and hysterectomy findings

		Hysterectomy			Cervical cancer
		Cervicitis	Low grade cervical intraepithelial lesion	High grade cervical intraepithelial lesion	
Cervical biopsy	Low grade intraepithelial lesion	-	8	-	-
	High grade intraepithelial lesion	3	2	34	5
	Cervical cancer	1	-	-	21
Total		4	10	34	26

Table 4 summarizes the diagnostic power of biopsy results. Endometrial biopsies specifying polyps had the highest sensitivity of 100.0% and the lowest specificity and diagnostic accuracy of 21.4% and 59.3% respectively. Those describing complex hyperplasia with atypia had the lowest sensitivity of 64.7%, specificity of 88.2%, and diagnostic accuracy of 87%. Endometrial cancer was identified in 52.2% of the patients whose biopsy results revealed complex hyperplasia with atypia. Cervical biopsy results presenting high-grade intraepithelial lesion (HSIL) had the highest sensitivity of 100.0%, specificity of 74.4%, and diagnostic accuracy of 86.3%. Those describing low-grade intraepithelial lesions (LSIL) had a sensitivity of 80.0%, the highest specificity, and diagnostic accuracy of 100.0% (**Table 4**).

Table 4: Diagnostic power of endometrial and cervical biopsy results

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Diagnostic accuracy
Endometrial polyp	100.0%	21.4%	54.2%	100.0%	59.3%
Simple hyperplasia without atypia	64.7%	93.4%	37.9%	97.7%	91.7%
Complex hyperplasia with atypia	64.7%	88.2%	25.6%	97.6%	86.9%
Endometrial cancer	88.2%	88.5%	95.4%	73.4%	88.2%
Uterine sarcoma	76.5%	99.6%	92.9%	98.5%	98.3%
Low grade cervical intraepithelial lesion	80.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
High grade cervical intraepithelial lesion	100.0%	74.4%	77.3%	100.0%	86.3%
Cervical cancer	80.8%	97.9%	95.5%	90.2%	91.8%

DISCUSSION

Routine endometrial sampling before hysterectomy has been a matter of debate (7, 10). Therefore, this study has been designed to investigate the compatibility between endometrial biopsy results and histopathological findings in related hysterectomy specimens.

The present study claims that there is only 55.6% agreement between endometrial biopsy results pointing out benign lesions and related hysterectomy specimens. Thus, endometrial biopsy re-

sults revealing polyp had the highest sensitivity of 100.0% and the lowest specificity and diagnostic accuracy of 21.4% and 59.3% respectively.

Moreover, histopathological analysis revealed more severe findings in the hysterectomy specimens of 4 patients (16.7%) who were diagnosed with polyps according to endometrial biopsy.

Preoperative endometrial biopsy was able to detect none of the polyps in a cohort of 163 women who had hysterectomy (14). The agreement between endometrial biopsy and hysterectomy specimens was 58.3% for polyps in another cohort of 43 women (15). These findings comply with the well-established recommendation D&C should be avoided as it is not suitable for the management of endometrial polyps (16, 17). It has been hypothesized that this inconvenience is due to the focal growth behavior of polyps (18). This focal growth behavior may also lead to skipping in the diagnosis of pre-malignant and malignant lesions that accompany endometrial polyps. It has been concluded that the prevalence of concurrent pre-malignancy and malignancy changes between 0% and 13% in patients with polyps (19, 20). Interestingly, an Iranian study eventually detected endometrial hyperplasia in two women (16.7%) who were diagnosed with endometrial polyps by D&C technique (15).

In this study, the agreement rate between preoperative and postoperative histological findings was 77.5% for pre-malignant and malignant endometrial lesions. Endometrial biopsy results presenting complex hyperplasia with atypia had the lowest sensitivity of 64.7%, specificity of 88.2%, and diagnostic accuracy of 87%. The agreement between preoperative and post-operative histological findings was 59.1% for pre-malignant and malignant endometrial lesions in a sample of 43 patients who underwent hysterectomy (15). On the other hand, there was 72.5% consistency between preoperative and post-operative histological findings for endometrial hyperplasia and cancer in a relatively large cohort (21). The sensitivity of D&C was computed to be 62.5% for the diagnosis of endometrial hyperplasia in another sample of 163 patients (14).

This study identified endometrial cancer in 52.2% of the patients who had complex hy-

perplasia with atypia according to endometrial biopsy results. This finding complied with the study of Kurt et al. (22) who detected endometrial cancer as 44.7% in a sample of 58 patients who had hysterectomy due to endometrial hyperplasia. Another review of 2571 patients determined the prevalence of endometrial cancer as 37% in hysterectomy specimens of the patients who have been previously diagnosed with atypical endometrial hyperplasia (23). The prevalence of endometrial cancer was 25.1% in an assessment of 227 women who had hysterectomy for atypical hyperplasia (24). This prevalence even decreased to 10.3% in another similar evaluation of 126 hysterectomy specimens (25). On the contrary, none of the patients with atypical hyperplasia obtained the eventual diagnosis of endometrial cancer after hysterectomy whereas 73.7% of the patients who had complex atypical hyperplasia received the final diagnosis of endometrial cancer after hysterectomy in a Mexican study (26). This contradiction about the upgrading rate of endometrial hyperplasia might be attributed to the varying efficiency of sampling and histopathological examination techniques.

Endometrial biopsy results reporting cancer had a sensitivity and diagnostic accuracy of 88.2% in this study. This value was by a previous study which underlined the sensitivity of D&C as 83.3% in the diagnosis of endometrial cancer (14). Similarly, a meta-analysis of 1607 participants concluded that the conventional D&C technique had a sensitivity of 88% for the diagnosis of endometrial cancer (27).

Colposcopy is frequently used for the diagnosis of cervical lesions because colposcopic biopsies provide the histopathological background for the diagnosis, treatment, and follow-up of cervical lesions (28). However, there are limited and controversial data about the accuracy of colposcopy-guided cervical lesions. That is, the concordance rate changed from 45% to 90% for cervical biopsy results and related conization specimens (29, 30).

As for the present study, there was 85.1% agreement between cervical biopsy results and related hysterectomy specimens for pre-invasive and malignant lesions. This rate resembled the consistency rate of 83.3% between

cervical biopsies and conization specimens as declared by a review of 2681 patients (31).

In this study, HSIL was downgraded to LSIL in 4.5% of 44 patients and upgraded to cervical cancer in 11.4% of them. Yet, the diagnostic accuracy of LSIL was 100% in colposcopy-guided cervical biopsies. This was in contrast to a prior German study which claimed that the diagnostic accuracy of high-grade lesions was significantly higher than that of low-grade lesions (78.5% vs 33.3%). The same study also designated HSIL for the conization specimens in 18% of 266 patients who were formerly diagnosed with LSIL by colposcopy (32). Such discrepancy in the diagnostic accuracy of colposcopy-guided biopsy might be linked to age, menopause, involvement of transformation zone, and severity of cervical lesions.

In conclusion, the relatively lower diagnostic accuracy of D&C in patients with benign pathologies suggests that endometrial biopsy is not required for definitive diagnosis in patients who are scheduled to have a hysterectomy for benign indications. The relatively higher rate of the complex atypical hyperplasia and cancer co-existence in this study also indicates that hysteroscopy can be performed to visualize the uterine cavity before a hysterectomy is planned for patients with biopsy-based hyperplasia. Moreover, the patients who are to undergo hysterectomy for complex endometrial hyperplasia with atypia should be informed about the malignancy risk and a frozen section procedure should be carried out in these patients.

This study also highlights the relatively higher concordance rate between cervical biopsy results and related hysterectomy specimens supports the significance and validity of colposcopy in the management of pre-invasive and malignant lesions of the cervix. However, these conclusions should be interpreted carefully as their power is limited by relatively small cohort size, retrospective study design, and heterogeneity in demographic and clinical characteristics. The variations in histopathological sampling and inspection techniques might have also caused bias. Further research has been warranted to clarify the compatibility between preoperatively obtained cervical and endometrial biopsies and related hysterectomy specimens.

REFERENCES

1. Pickett CM, Seeratan DD, Mol BWJ et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 8(8): CD003677.
2. Thurston J, Murji A, Scattolon S, et al. No. 377-Hysterectomy for Benign Gynaecologic Indications. *J ObstetGynaecol Can*. 2019;41(4): 543-57.
3. Backes FJ, Fowler JM. Hysterectomy for the treatment of gynecologic malignancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(1): 115-27.
4. Wankhade R, Dawande P. Histopathological Analysis of Hysterectomy Specimens in a Tertiary Care Centre: A Retrospective Study. *Cureus* 2023;15(12): e50497.
5. Nasim O, Hayat MK, Hussain Z, Fahad MS, Jamal A, Khan MAA. Histopathological Account of Obstetrical and Gynecological Specimens: Retrospective Study at a Tertiary Care Center of Peshawar. *Cureus*. 2021;13(5):e14950.
6. Lebduska E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. *Med Clin North Am*. 2023;107(2):235-46.
7. Papakonstantinou E, Adonakis G. Management of pre-, peri-, and post-menopausal abnormal uterine bleeding: When to perform endometrial sampling? *Int J GynaecolObstet*. 2022;158(2): 252-9.
8. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2053-64.
9. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-8.
10. Williams PM, Gaddey HL. Endometrial Biopsy: Tips and Pitfalls. *Am Fam Physician* 2020;101(9): 551-6.
11. Long S. Endometrial Biopsy: Indications and Technique. *Prim Care*. 2021;48(4):555-67.
12. Villegas-Hinojosa E, Terán-Figueroa Y, Gallegos-García V et al. Histopathological Diagnosis of Cervical Biopsies: Reduction of Sampling Errors with the Evaluation of a Third Histologic Level. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5099-104.
13. Nassiri S, Aminimoghaddam S, Sadaghian MR, Nikandish M, Jamshidnezhad N, Saffarieh E. Evaluation of the diagnostic accuracy of the cervical biopsy under colposcopic vision. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(4):10670.
14. Moradan S, Ghorbani R, Lotfi A. Agreement of histopathological findings of uterine curettage and hysterectomy specimens in women with abnormal uterine bleeding. *Saudi Med J*. 2017;38(5):497-502.
15. Al Nemer AM, Al Bayat MI, Al Qahtani NH. The accuracy of endometrial sampling for the diagnosis of patterns of endometrial pathology in women presenting with abnormal uterine bleeding. More conservative therapeutic approaches. *Saudi Med J*. 2019;40(8):815-9.

- 16.** Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, et al. From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol.* 2021(13);260: 70-7.
- 17.** Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 20;30(5):278-87.
- 18.** Radwan P, Radwan M, Kozarzewski M, Polac I, Wilczyński J. Evaluation of sonohysterography in detecting endometrial polyps - 241 cases followed with office hysteroscopies combined with histopathological examination. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(3):344-50.
- 19.** American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.
- 20.** Gündüz R, Ağaçayak E, Okutucu G, Alabalik U, Evsen MS. Evaluation of definitive histopathological results of patients diagnosed with endometrial polyps: a tertiary care center experience. *Afr Health Sci.* 2022;22(1):125-32.
- 21.** Spoor E, Cross P. Audit of Endometrial Cancer Pathology for a Regional Gynecological Oncology Multidisciplinary Meeting. *Int J GynecolPathol* 2019;38(6):514-9.
- 22.** Kurt S, Demirtaş O, Kopuz A et al. Evaluation of the histopathological diagnosis of patients preoperatively diagnosed with atypical endometrial hyperplasia after hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(5):459-62.
- 23.** Rakha E, Wong SC, Soomro I et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(11):1683-90.
- 24.** Erdem B, Aşıcıoğlu O, Seyhan NA, Peker N, Ülker V, Akbayır Ö. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Surg.* 2018;53:350-3.
- 25.** Hahn HS, Chun YK, Kwon YI et al. Concurrent endometrial carcinoma following hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):80-3.
- 26.** Zeferino-Toquero M, Bañuelos-Flores J, Maytorena-Córdova G, Reyna-Amaya H, Acevedo-Vega MF. Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsiapreoperatoria de hiperplasia endometrial [Incidence of endometrial cancer in patients with biopsy specimens of endometrial hyperplasia]. *GinecolObstet Mex.* 2013;81(9):519-24.
- 27.** Sakna NA, Elgendi M, Salama MH, Zeinhom A, Labib S, Nabhan AF. Diagnostic accuracy of endometrial sampling tests for detecting endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(6): e072124.
- 28.** Fan A, Zhang L, Wang C, Wang Y, Han C, Xue F. Analysis of clinical factors correlated with the accuracy of colposcopically directed biopsy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):965-72.
- 29.** Kabaca C, Koleli I, Sariibrahim B et al. Is cervical punch biopsy enough for the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia? *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(3):240-5.
- 30.** Ren H, Jia M, Zhao S, Li H, Fan S. Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Invest Surg.* 2022;35(2):284-92.
- 31.** Siegler E, Bornstein J; Israeli Colposcopy Network. Loop electrosurgical excision procedures in Israel. *GynecolObstet Invest.* 2011;72(2):85-9.
- 32.** Duesing N, Schwarz J, Choschzick M et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(6):1549-54.

RETROGRAD POPLİTEAL ARTER GİRİŞİMLERİN ENDOVASKÜLER TEDAVİ AÇISINDAN GÜVENLİLİK VE EFEKTİVİTE SONUÇLARI

SAFETY AND EFFECTIVENESS RESULTS OF RETROGRADE POPLITEAL ARTERY INTERVENTIONS IN TERMS OF ENDOVASCULAR TREATMENT

Metin Onur BEYAZ¹, Senem URFALI², Sefer KAYA¹, İbrahim DEMİR³, Onur KOYUNCU², İyad FANSA¹

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

³Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, femoropopliteal darlıklarda sıklıkla kullanılan antegrad girişimlerin yapılamadığı durumlarda retrograde popliteal yaklaşımın güvenli ve efektif olup olmadığını anlamak adına yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Eylül 2020 ile 2022 arasında, distal retrograd popliteal müdahale ile rekanalizasyon sağlanan kronik tam tıkalı periferik arter hastalığı olan 89 hasta incelendi. Tüm retrograd popliteal arter girişimleri; hasta prone pozisyonda iken ve diz ekleminin hemen üstünden yapılan ponksiyonlar ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara atarektomi ve uygun boyutlu balon anjiyoplasti uygulandı.

BULGULAR: İşlemden sonra tüm hastalara anjiyografik görüntüleme yapıldı. 83 hastanın hiçbirinde %30'dan fazla rezidü darlık gözlenmedi. Bir hastada atarektomi kateterinin tıkalı SFA lezyonunun lümeninde sıkışması nedeniyle hasta acil ameliyata alındı ve işlem başarısız kabul edildi. İzole süperfisyal femoral arter (SFA) lezyonu olan 2 hastada, ana femoral arter (CFA) lezyonu olan 3 hastada ve iliak arter lezyonu olan 1 hastada tedaviye rağmen %30'dan az darlık elde edilemedi.

SONUÇ: Retrograd popliteal endovasküler yöntemler, antegrad müdahalenin mümkün olmadığı kronik tam tıkalı arterleri olan hastalar için güvenli ve etkili bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Ateroskleroz, Endovasküler Prosedürler, Periferik Arteriyel Hastalık.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study was conducted to understand whether the retrograde popliteal approach is safe and effective in cases where antegrade approaches, which are frequently used in femoropopliteal stenosis, cannot be performed.

MATERIAL AND METHODS: Between September 2020 and 2022, 89 patients with chronic totally occluded peripheral artery disease who underwent recanalization with distal retrograde popliteal intervention were studied. All retrograde popliteal artery punctures were performed with the patient in the prone position and with the punctures made just above the knee joint. All patients underwent atherectomy and appropriate sized balloon angioplasty.

RESULTS: All patients underwent angiographic imaging after the procedure. More than 30% stenosis was not observed in any of the 83 patients. One patient was taken to emergency surgery because the atherectomy catheter was stuck in the lumen of the occluded SFA lesion, and the procedure was considered unsuccessful. In 2 patients with isolated superficial femoral artery (SFA) lesion, 3 patients with common femoral artery (CFA) lesion and 1 patient with iliac artery lesion, less than 30% stenosis could not be achieved despite treatment.

CONCLUSIONS: Retrograde popliteal endovascular methods is a safe and effective alternative for patients with chronic totally occluded arteries in which antegrade intervention isn't possible.

KEYWORDS: Atherosclerosis, Endovascular Procedures, Peripheral Arterial Disease.

Geliş Tarihi / Received: 06.05.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 27.11.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. İbrahim DEMİR

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

E-mail: ibrahimd128@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): /0000-0001-9338-8152, 0000-0003-4500-2408, 0000-0003-2814-5327, 0000-0003-3813-922X, 0000-0002-0282-181X, 0000-0002-5390-5511

Etik Kurul / Ethical Committee: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (13.01.2022/08).

INTRODUCTION

Peripheral artery diseases include occlusive or aneurysmatic diseases of aortic branches that develop on the basis of atherosclerosis (1). The femoropopliteal artery is frequently characterized by global and severe steno-obstructive atherosclerotic disease (2). The use of endovascular treatments in peripheral artery diseases increased, and the latest guidelines suggest endovascular treatments as a valid and safe treatment for highly symptomatic patients (Rutherford grades 4 to 6) with complex femoro-popliteal lesions (TASC C and D) (3, 4). This increasing trend leads to some problems. Although most patients can be successfully recanalized using the traditional contralateral or antegrade ipsilateral approach, 13-25% of long lesions still cannot be passed due to the inability to re-enter the distal true lumen (5). Some complex devices have been developed to overcome these challenging lesions via subintimal entry; however, because of the high cost, their widespread use is restricted.

There are two ways for approaching to the lesions; antegrade and retrograde, with the latter being used less frequently (6). Some studies have defined different variants of the retrograde intervention techniques, such as the subintimal approach, cannulation of the distal popliteal artery in neutral supine position, and tibial/pedal artery access (7).

In some cases, antegrade access may be difficult, the trans-popliteal retrograde method can be an alternative, as it is less expensive and prevents unsuccessful attempts (8). Although there is a risk of complications when the patient is turned over and there are other complications when trying to access the popliteal artery (8).

In some cases in patients with chronic totally occluded (CTOs) peripheral artery disease antegrade intervention could not be performed: In this report we wanted to share our results to suggest that a retrograde transpopliteal approach can be an alternative for CTO's.

MATERIALS AND METHODS

In this study patients with chronic totally occluded peripheral artery disease, which recanalization was provided with distal retrograde

popliteal intervention between September 2020 and 2022 were included. The arterial approach to be used was determined according to clinical findings and arterial imaging results. All angioplasties were planned at a weekly case meeting. A retrospective analysis of 89 patients was performed. All patients underwent intravenous digital angiography (DSA) or Computed Tomographic angiography before the procedure. The indications for applying angioplasty were severe claudication, ischemic rest pain, ischemic ulcer or tissue loss, gangrene and symptomatic peripheral arterial disease.

Processing technique

Procedures were performed under local anesthesia (5 ml of 1% lidocaine). All retrograde popliteal artery punctures were performed with the patient in the prone position, just above the knee joint. A 7 F 10 cm long sheath was placed retrogradely into the popliteal artery and 1 cc (5000 units) of heparin was given after placement of the sheath (**Figure 1**).

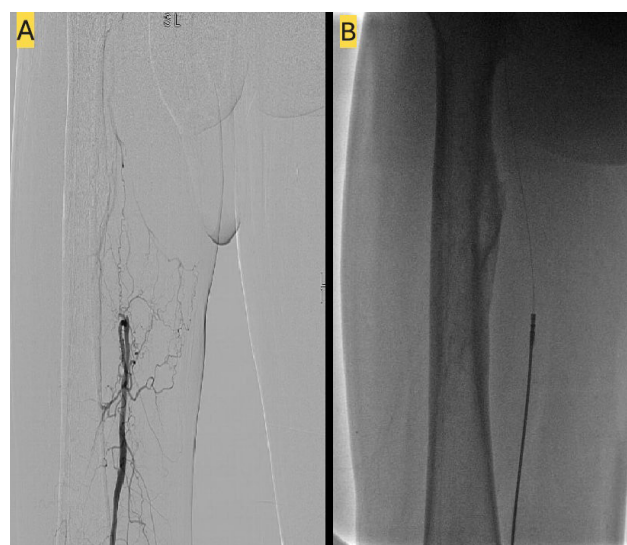


Figure 1: A: SFA Totally Occluded, B: Atherectomy

All punctures and sheath placements were performed with the aid of Duplex USG. Angiographic images were taken. Pivot XC with hydrophilic coating (0.035 inch, Invamed Ankara/Turkey) and a support catheter (Invamed Ankara/Turkey) were used to transluminally pass the lesion. After the lesion was passed and the transluminal transition was confirmed, the stent lesion was passed with the rotational atherectomy catheter TemREN Rotational atherectomy (Invamed Ankara/Turkey) and dila-

tation was performed using an appropriately sized drug (paxitaxel)-coated balloons (Extender, percutaneous transluminal angioplasty/Invamed Ankara/Turkey) catheter. After the procedure an angiogram was taken, balloon dilatation was repeated in patients with a residual stenosis of 30 percent or greater (**Figure 2**).



Figure 2 A: DSA before intervention, B: DSA after intervention

Catheters and guide wires were removed. Heparin infusion (1000 units per hour) was administered for 24 hours. The success rate of the procedure was defined by the presence of less than 30% stenosis (9). All patients were followed for 24 hours. In the presence of embolism in the extremity after the procedure, the patients were evaluated with Duplex USG and surgical procedure was performed if necessary. Following a 24-hour heparin infusion, 75 mg of clopidogrel and 100 mg of acetylsalicylic acid were started in all patients. All patients were invited for a follow-up control appointment on the 11th and 30th day postoperatively. Patients with recurrent or new complaints were re-evaluated with Duplex USG.

Ethical Committee

This study approved in 13/02/2022 by ethical committee of Hatay Mustafa Kemal University (24/01).

Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed by a professional statistician using the SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) computer program. Data were expressed as a mean with standard deviation. Statistics of descriptive data were

presented as frequency, percentage ratio, and mean $\pm$ standard deviation. The distribution of data was tested with Kolmogorov Smirnov. Non-parametric data were analyzed with Mann-Whitney U test and parametric variables were analyzed with Student-t test. Chi-square test was used for proportional variables when Fisher's test was not suitable. Descriptive variables were evaluated with Spearman rank correlation and variables were classified by Pearson correlation analysis. A p value of lower than 0.05 is considered significant.

RESULTS

A total 89 patients received treatment (55 males; 34 females, mean age 65.3 years). All patients had a total lesion in the superficial femoral artery, 7 of them also had an additional lesion in the common femoral artery, 11 patients had an additional iliac artery lesion.

All patients underwent atherectomy and appropriately sized balloon angioplasty. All patients underwent angiographic imaging after the procedure. More than 30% stenosis was not observed in any of the 82 patients. In one patient, the patient was taken to emergency surgery because the atherectomy catheter was stuck in the lumen of the occluded SFA lesion, and the procedure was considered unsuccessful. In 2 patients with isolated SFA lesion, 3 patients with CFA lesion and 1 patient with iliac artery lesion, less than 30% stenosis could not be achieved despite treatment. Balloon expander stent of appropriate size was applied to the patient whose iliac artery failed. However, stenting was not performed under the inguinal ligament, and stenting was accepted as a failure criterion in terms of statistical analysis. When the operation failure is evaluated; Although there was no significant difference between SFA and iliac arteries, the success of the procedure was statistically significantly lower in cases accompanied by a CFA lesion ($P = 0.04$).

All patients had total occlusion in at least 1 segment. The lengths of the total occluded lesions were detected to be between 2-21 cm (median 7.5 cm). When the lesion length of the procedural success was evaluated statistically, the

lesion length of the unsuccessful procedures was 11-21 cm (median 13 cm), compared to the successful ones, it was 2-20.5 cm (median 6 cm), and there was no statistically significant relationship between the lesion length and the success of the procedure. ($P = 0.055$) A patient with SFA lesion showed symptoms of embolism, embolectomy was performed under emergency conditions. In 1 patient a pseudoaneurysm was detected at the at the puncture site, and the patient got treated for it. In 1 patient an arteriovenous (AV) fistula was detected, this patient is invited for a follow-up.

DISCUSSION

Endovascular therapy for chronic complete occlusion of the femoropopliteal artery is usually administered via an antegrade ipsilateral common femoral artery (CFA) approach or retrograde contralateral CFA (10). In approximately 10% of patients with critical ischemia, treatment of femoropopliteal occlusions with the transfemoral approach is not possible, and in the presence of unsuccessful antegrade femoral intervention, the retrograde transpopliteal approach is a possible alternative (11,12). In a study in which retrograde intervention was performed by the popliteal route after unsuccessful antegrade femoral intervention, 94% procedural success was found (13). In our study, a procedural success rate of 93.25% was found. Overall, there is little data on transpopliteal vascular interventions compared to the classical transfemoral approach. Although there are studies showing that popliteal access can be performed in the prone (the chest down and the back up) position, the traditional approach is to provide popliteal vascular access by placing the patient in the supine (on the back) position (8, 14).

In our study, popliteal access was provided to all our patients in the prone position. When the patient is lying prone, access to the popliteal artery becomes difficult and often prolongs the procedure, especially in patients who are obese and have poor respiratory function (15).

There are concerns about the incidence of local complications after popliteal intervention. When the popliteal access is applied in the prone position, the possible risk of hematoma and pseudoaneurysm may be seen more than

in the supine position (14). In a study including popliteal access complications, hematoma and AV fistula were reported in patients (16).

Another study reported an incidence of as high as 14% of arteriovenous fistula formation; Peral nerve palsy secondary to puncture, artery dissection or thrombosis and hematoma has also been described (17, 18). In our study one AV fistula and one pseudoaneurysm was detected. Nerve damage wasn't seen in any of the patients.

There are studies stating that in patients with peripheral artery disease with ileo-femoral lesion, popliteal intervention is a great option for angioplasty and stenting, however at the same time, there are studies emphasizing it should not be preferred because of the risk of complications (19, 20). Considering the variability in the indications of treatment options and treatment strategies, only angioplasty results were reviewed in this study and the patient who showed the necessity of stenting was considered as a failed procedure.

In our study, iliac artery stenosis could not be solved in only one patient out of the eleven patients with iliac artery lesions, and balloon expander stent was applied in appropriate sizes. In studies examining the long-term results of angioplasty procedures performed with popliteal access, it has been shown that the access tract does not change the patency rates (10).

Our study includes relatively short-term results. After popliteal artery intervention, additional problems have been described due to the reverse direction of the access road for the purpose of surgical removal of emboli extending below the knee (21). In our study, symptoms of embolism occurred, so we performed embolectomy under emergency conditions.

In conclusion, retrograde popliteal endovascular methods are safe and effective alternative with similar success rates for patients have chronic totally occluded arteries in which anterograde intervention isn't possible.

REFERENCES

1. Beyaz MO, Ugurlucan M, Oztas DM et al. Evaluation of the relationship between plaque formation leading to symptomatic carotid artery stenosis and cytomegalovirus by investigating the virus DNA. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2019;4:19-24.

- 2.** Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. 2022. In: StatPearls [Internet]. Last Update: May 23, 2023.
- 3.** Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017;75(11):1065-160.
- 4.** Beyaz MO, Demir İ, Ulukan MÖ. Comparison of atherectomy, drug-eluting balloon, and combined treatment efficiency by near infrared spectroscopy. *Cir*. 2021;89(3):342-6.
- 5.** Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ et al. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(4):687-97.
- 6.** Evans C, Peter N, Gibson M et al. Five-year retrograde transpopliteal angioplasty results compared with antegrade angioplasty. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(4):347-52.
- 7.** Kamper L, Haage P. Perkutane Zugänge zur endovaskulären PAVK-Therapie. Femoral, popliteal, pedal [Percutaneous access for endovascular therapy of PAOD. Femoral, popliteal and pedal]. *Radiologe*. 2016;56(3):223-32.
- 8.** Schmidt A, Bausback Y, Piorkowski M et al. Retrograde recanalization technique for use after failed antegrade angioplasty in chronic femoral artery occlusions. *J Endovasc Ther*. 2012;19(1):23-9.
- 9.** Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA et al. Society for Vascular Surgery. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease: Executive summary. *J Vasc Surg*. 2016;64(1):227-8.
- 10.** Wei LM, Zhu YQ, Zhang PL et al. Morphological characteristics of chronic total occlusion: predictors of different strategies for long-segment femoral arterial occlusions. *Eur Radiol*. 2018;28(3):897-909.
- 11.** Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ et al. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(4):687-97.
- 12.** Silvestro M, Palena LM, Manzi M et al. Anterolateral retrograde access to the distal popliteal artery and to the tibioperoneal trunk for recanalization of femoropopliteal chronic total occlusions. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1824-32.
- 13.** Younes HK, El-Sayed HF, Davies MG. Retrograde transpopliteal access is safe and effective-it should be added to the vascular surgeon's portfolio. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):260-5.
- 14.** Ye M, Zhang H, Huang X et al. Retrograde popliteal approach for challenging occlusions of the femoral-popliteal arteries. *J Vasc Surg*. 2013;58(1):84-9.
- 15.** Kawarada O, Yokoi Y. Retrograde 3-French popliteal approach in the supine position after failed antegrade angioplasty for chronic superficial femoral artery occlusion. *J Endovasc Ther*. 2010;17(2):255-8.
- 16.** Yanagita Y, Noda K. Incidence and risk factors of vascular complications following endovascular treatment of peripheral arterial disease via the popliteal artery. *Cardiovasc Interv Ther*. 2011;26(3):209-14.
- 17.** McCullough KM. Retrograde transpopliteal salvage of the failed antegrade transfemoral angioplasty. *Australas Radiol*. 1993;37(4):329-31.
- 18.** Yilmaz S, Altınbaş H, Senol U et al. Common peroneal nerve palsy after retrograde popliteal artery puncture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(5):467-9.
- 19.** Brountzos EN, Moulakakis KG, Avgerinos ED et al. Retrograde transpopliteal approach of iliofemoral lesions. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(7):646-50.
- 20.** Yilmaz S, Sindel T, Lüleci E. Ultrasound-guided retrograde popliteal artery catheterization: experience in 174 consecutive patients. *J Endovasc Ther*. 2005;12(6):714-22.
- 21.** Saha S, Gibson M, Magee TR et al. Early results of retrograde transpopliteal angioplasty of iliofemoral lesions. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24(6):378-82.

TÜRKİYE'DE ACİL SERVİS ÇALIŞANLARINDA TÜKENMİŞLİK SENDROMU

BURNOUT SYNDROME IN EMERGENCY DEPARTMENT WORKERS IN TURKEY

Ramazan Sami AKTAŞ¹, Sevdegül BİLVANİSİ², Ayşe ERTEKİN³, Gizem GİZLİ², Faruk KURHAN⁴

¹SBU Van Eğitimve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı

²Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

⁴Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Stres insan hayatının her alanında ortaya çıkar. İş hayatında artan stres tükenmişlik sendromuna neden olur. Tükenmişlik sendromu sağlık çalışanları, özellikle acil servis çalışanları arasında daha yaygındır. Bu çalışmada Türkiye'de acil servis çalışanlarında tükenmişliği etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yerel etik onayı alındıktan sonra demografik verileri ve Maslach Tükenmişlik Envanterini içeren bir anket kullanıldı. Acil durum personeline telefon uygulamaları, e-posta ve acil durum derneklerinin web siteleri kullanılarak ulaşıldı. Ankete katılan 812 kişiden 792'si çalışmaya dahil edildi. Veriler SPSS 23.00 programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmada katılımcıların %35,9'u 25 yaşın altında olup yaş ortalaması 29,79±5,82 olarak tespit edildi. Çalışma grubun yarısı (%49,9) doktorlardan oluşmaktaydı. Meslek yılındaki kıdem ortalaması 5,57±5,31 olarak tespit edilirken acil servisteki çalışma yılı 4,29±4,18 olarak belirlendi. Katılımcıların %51'i bekar ve %64,6'sının çocuğu yoktu. Ortalama aylık gelir 6435,20±4156,51 ₺ (1608,75±1039 \$) olarak tespit edildi. Ayrıca %92,8'inin herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almadığı, %71,2'sinin ise herhangi bir bağımlılığının bulunmadığı kaydedildi. Ortalama haftalık çalışma süresi 54,39±14,15 saat olarak belirlendi. Günlük muayene edilen/bakılan hasta sayısı ortalaması 70,99±19,15'ti. Duygusal tükenmenin kadınlarda ön planda olduğu belirlendi. Duyarsızlaşma ve azalmış kişisel başarı ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kişisel başarı 26-35 yaş aralığındaki katılımcılar arasında en yüksekti. Duyarsızlaşma ve duygusal tükenme yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

SONUÇ: Acil durum personelinin bir ekip olarak çalışması gerekir. Bu uyumu bozan faktörlerden biri de tükenmişlik sendromudur. Bu çalışmada tükenmişlik sendromunun görülme sıklığı, tükenmişliği etkileyen faktörleri ve bu faktörlerin acil servis ekibinde yer alan uzman, doktor, hemşire, sekreter, güvenlik personeli ve temizlik personeli gibi çalışanlar üzerindeki etkilerini araştırdık. Sağlık çalışanlarının çalışma koşulları, çalışma saatleri ve ücretlerinin iyileştirilmesi durumunda daha üretken olabileceklerini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Tükenmişlik sendromu, Duyarsızlaşma, Acil servis, Duygusal tükenme.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Stress occurs in all areas of human life. Increased stress in business life causes burnout syndrome. Burnout syndrome is more common among healthcare workers, especially emergency service workers. In this study, we aimed to determine the factors affecting burnout in emergency department workers in Turkey.

MATERIAL AND METHODS: After obtaining local ethical approval, a survey questionnaire including demographic data and the Maslach Burnout Inventory was used. Emergency personnel were reached by using telephone applications, e-mail, and the websites of emergency associations. Of the 812 people surveyed, 792 were included in the study. The data were analyzed using the SPSS 23.00 program.

RESULTS: In this study, 35.9% of the participants were under the age of 25 and the average age was 29.79±5.82. Half of the group (49.9%) were doctors. While the seniority in years of experience was 5.57±5.31, the working years in the emergency department was 4.29±4.18. 51% of the participants were single and 64.6% had no children. Average monthly income was 6435.20±4156.51 ₺ (1608.75±\$1039 \$). It was also noted that 92.8% hadn't been diagnosed with a psychiatric disease and 71.2% did not have any addiction. The average weekly working time was 54.39±14.15 hours. The mean number of patients examined/looked after daily was 70.99±19.15. Emotional exhaustion was determined to be at the forefront in women. There was no significant difference between depersonalization, reduced personal accomplishment and gender. Personal success was highest among participants aged 26-35. Depersonalization and emotional exhaustion were not statistically significant in relation to age.

CONCLUSIONS: Emergency personnel are required to work as a team. One factor that disrupts this harmony is burnout syndrome. In this study, we investigated the prevalence of burnout syndrome, the factors affecting it, and the effects of these factors on employees such as specialists, doctors, nurses, secretaries, security personnel, and cleaning staff in the emergency department. We think that healthcare workers could be more productive if their working conditions, working hours and wages were improved.

KEYWORDS: Burnout syndrome, Depersonalization, Emergency department, Emotional exhaustion.

Geliş Tarihi / Received: 02.10.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 27.11.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Ayşe ERTEKİN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: doktorayse6@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1072-382X, 0000-0002-7987-3108, 0000-0002-9947-9917, 0000-0001-9141-6121, 0000-0003-3718-0458

Etik Kurul / Ethical Committee: Van Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (04.01.2018/01).

INTRODUCTION

Stress is a natural factor that gives you the ability to focus and deal with problems in human life. However, it is known that high stress causes some problems in physical, mental and social areas (1). This problem affecting professional life was first described by American psychologist Herbert Freudenberg in 1974 as the mental and physical burnout of a person (2, 3). Later, burnout was defined by Maslach et al. (4) in three major categories as "emotional exhaustion (EE), depersonalization (D), personal accomplishment (PA)".

The risk of burnout, which affects all areas of life, is more common in people engaged in human-oriented occupations (2). Therefore, burnout among healthcare workers is reported more than the general population (5, 6). Because of intense work pressure, stress and changing working conditions, it is thought to increase the burnout tendency in health workers in the long term (7). Besides the physiological effects of burnout on healthcare workers, social life problems such as marital problems, insomnia, increased stress, increased alcohol and substance use, violence and suicidal tendencies, and absenteeism in business life, changing jobs frequently, working with low morale and motivation also lead to a decrease in work quality (4, 5, 8). In some studies, the prevalence of burnout syndrome among healthcare professionals is reported to be approximately 50% and even this rate is up to 76% in emergency workers (3, 9, 10). Emergency personnel are considered as the highest risk groups in terms of burnout because of negative reasons such as excessive patient circulation, long patient waiting time, witnessing deaths and injuries, insufficient equipment, intense working hours, insufficient number of personnel, problems in the team, situations with life risks requiring rapid diagnosis and treatment and close contact with the nervous relatives of patients (6, 7, 11 - 14).

Emergency personnel are required to work as a team. The factor that disrupts this harmony is burnout syndrome. In this study, we aimed to investigate the prevalence of burnout syndrome; the factors affecting burnout, and the effects of these factors on employees

in all teams such as doctors, nurses, secretaries, security personnel, and cleaning staff in the team in the emergency department (ED).

MATERIALS AND METHODS

The target group of the research is consists of the emergency service personnel working in Turkey. The data were collected using the created questionnaire. The survey included 22 questions, evaluating the demographic information of the employees, their educational status, occupation, years in the profession, employment level, marital status, monthly income, work experience, psychiatric illness, average working hours, and substance use and abuse. Participants were contacted through the survey platforms (SurveyMonkey, STG Partners, LLC, Menlo Park, California), e-mail and the websites of emergency medicine associations. Since the data are personal, the information in the questionnaire was filled only if the participants gave their consent. Those who did not want to participate in the study did not fill out the questionnaire. Eight hundred fourteen participants responded to our survey. Twenty-two people who provide incomplete answers to the questions were excluded from the study. Seven hundred ninety-two of the participants almost completely answered the questions in the survey.

Maslach Burnout Inventory (MBI) is divided into 3 major categories and comprises 22 questions: emotional exhaustion (9 questions), depersonalization (5 questions), and personal accomplishment (8 questions). The responses to the questions of the MBI have been graded between 1-7 as "I don't think at all", "I think several times a year", "I think a few times a month", "I think once a month", "I think several times a week", "I think once a week", "I think every day". A Likert type scale was performed. Statistical analyses were conducted between different occupational groups working in the ED and exposed to similar stressor factors.

Ethical Committee

This study was conducted with the approval of the local ethics committee of Van Regional Training and Research Hospital with the decision number 2018/1.

Statistical Analysis

The analysis of research data used Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.00. Frequency distribution to determine the personal characteristics of health workers from the sample was examined. Participants of EE, D and PA to determine their level of descriptive statistics were used. The distribution of the data was examined to determine other analysis techniques to be used, and the results of the normality test were presented. Although there is no missing value in the variables, ± 2 is accepted as the threshold value for skewness and kurtosis in terms of normal distribution criteria. The skewness and kurtosis no problem requiring normalization intervention was observed. In line with this analysis, it is carried out using parametric tests. The t-test was used to compare independent binary groups, and the LSD Test, one of the ANOVA and Post Hoc tests, was used to compare three or more independent groups. The findings were evaluated at 95% confidence interval and 5% significance level.

RESULTS

In this study, 35.9% of the participants were under the age of 25 and the average age was 29.79 ± 5.82 . According to the survey, 55.3% were male and 69.5% received language/postgraduate education. Half of the group (49.9%) composed of doctors. While the seniority in job year was 5.57 ± 5.31 , the working year in the ED was 4.29 ± 4.18 . 51% of the participants were single and 64.6% had no children. It was also noted that 92.8% were not diagnosed with a psychiatric disease and 71.2% did not have any addiction. The average weekly working time was 54.39 ± 14.15 hours (**Table 1**). The mean number of patients examined/ daily was 70.99 ± 19.15 .

EE is more prevalent among women. There was no significant difference between D and PA and based on gender. PA was highest among participants aged 26-35. D and EE were not statistically significant with age (**Table 2**).

The level of education in healthcare professionals at the forefront is undergraduate or under education. The level of PA comes to the fore in master's and doctorate degrees (**Table 3**).

Table 1: Socio-demographic characteristics of the participants

Age	n/%
≤25 years	284 / 35,9%
26-35 years	249 / 31,4%
≥36 years	259 / 32,7%
Gender	
Male	438 / 55,3%
Female	354 / 44,7%
Job seniority	
≤1 years	305 / 38,5%
2-6 years	223 / 28,2%
≥7 years	264 / 33,3%
Seniority in the emergency department	
≤1 years	276 / 34,8%
2-4 years	293 / 37%
≥5 years	223 / 28,2%
The level of the emergency department	
3rd level education research hospital	188 / 23,7%
Provincial central public hospital	202 / 25,5%
County public hospital	224 / 28,3%
Private hospital	32 / 4%
University Hospital	146 / 18,4%
Marital status	
Single or widow	404 / 51%
Married	88 / 49%
Number of children	
No children	512 / 64,6%
Single child	129 / 16,3%
2 or more children	151 / 19,1%
Presence of psychiatric illness	
Yes	57 / 7,2%
No	735 / 92,8%
Weekly working time	
48 hours and under	400 / 50,5%
49-60 hours	202 / 25,5%
61 hours and over	190 / 24%
Substance and alcohol addiction	
Yes	228 / 28,8%
No	564 / 71,2%

Table 2: Descriptive Maslach Burnout Inventory statistics

	n	Min.-Max.	X±sd
Emotional exhaustion	792	1-7	2,78±1,5
Depersonalization	792	1-7	4,12±1,68
Personal accomplishment	792	1-7	3,92±1,23

X: Mean value, sd: Standard deviation

Table 3: Comparison of burnout with educational status

	n-%	X±sd	p	Difference
Emotional exhaustion				
High school ¹	63-8%	3,26±1,86	0.066	
Undergraduate education ²	280-34,5%	2,77±1,48		
Graduate education ³	270-34,1%	2,70±1,48		
Doctoral education ⁴	179-22,6%	2,77±1,41		
Depersonalization				
High school ¹	63-8%	4,63±1,66	<0.001	1>3
Undergraduate education ²	280-34,5%	4,36±1,67		1>4
Graduate education ³	270-34,1%	3,93±1,63		2>3
Doctoral education ⁴	179-22,6%	3,86±1,71		2>4
Personal accomplishment				
High school ¹	63-8%	3,33±1,35	<0.001	2>1 4>1
Undergraduate education ²	280-34,5%	3,77±1,35		3>1 4>2
Graduate education ³	270-34,1%	4,09±1,12		3>2
Doctoral education ⁴	179-22,6%	4,12±1,07		

X: Mean value, sd: Standard deviation

In emergency workers, EE is seen more in the other group, D nurse and in the other group, PA doctors (**Table 4**). As the total length of time in the job and the working year in the ED increases, the EE rate increases. No significant difference was found between EE, D, and PA according to the type of ED in healthcare workers. It was observed that marital status had no effect on burnout.

The mean of participants with EE having two or more children is significantly higher than the average of participants without children. Revenue decreases were observed to decrease D and PA percentage. Average monthly income was 6435.20 ± 4156.51 ₺ (1608.75 ± 1039 \$), (**Table 5**).

Table 4: Comparison of burnout with job

	n-%	$\bar{X} \pm \text{sd}$	p	Difference
Emotional exhaustion				
Nurse ¹	189-23.9%	2,68±1,46	0.002	5>1
Assistant doctor ²	99-12.5%	2,77±1,32		5>2
Doctor ³	281-35.5%	2,65±1,44		5>3
*Expert/Consultant doctor ⁴	114-14.4%	2,79±1,48		5>4
Other ⁵	109-13.8%	3,32±1,80		
Depersonalization				
Nurse ¹	189-23.9%	4,51±1,57	<0.001	1>2
Assistant doctor ²	99-12.5%	3,80±1,55		1>3
Doctor ³	281-35.5%	3,93±1,66		1>4
*Expert/Consultant doctor ⁴	114-14.4%	3,97±1,79		5>2
Other ⁵	109-13.8%	4,39±1,78		5>3
Personal accomplishment				
Nurse ¹	189-23.9%	3,66±1,25	<0.001	2>1 3>5
Assistant doctor ²	99-12.5%	4,07±1,03		2>5 4>1
Doctor ³	281-35.5%	4,10±1,14		3>1 4>5
*Expert/Consultant doctor ⁴	114-14.4%	4,15±1,12		
Other ⁵	109-13.8%	3,56±1,55		

*Expert /Consultant doctor: Emergency medicine specialist, other: Secretaries, patient transport personnel, security, and staff. $\bar{X}$: Mean value, sd: Standard deviation

Table 5: Comparison of burnout with monthly income (\$)

	n-%	$\bar{X} \pm \text{sd}$	p	Difference
Emotional exhaustion				
750 \$ and less ¹	286-36.1%	2.88±1.62	0.375	
750-1100 \$ ²	254-32.1%	2.73±1.43		
1100 \$ and more ³	252-31.8%	2.72±1.43		
Depersonalization				
750 \$ and less ¹	286-36.1%	4.47±1.64	<0.001	1>2
750-1100 \$ ²	254-32.1%	4.02±1.66		1>3
1100 \$ and more ³	252-31.8%	3.82±1.69		
Personal accomplishment				
750 \$ and less ¹	286-36.1%	3.66±1.35	<0.001	2>1
750-1100 \$ ²	254-32.1%	4.08±1.14		3>1
1100 \$ and more ³	252-31.8%	4.07±1.14		

$\bar{X}$: Mean value, sd: Standard deviation

The weekly average work hours and any dependencies had no effect on burnout. As the number of patients examined daily decreases, EE and D increase and PA decreases (**Table 6**).

Table 6: Comparison of burnout with number of patients examined/ workload daily

	n-%	$\bar{X} \pm \text{sd}$	p	Difference
Emotional exhaustion				
65 and under ¹	258-32.6%	3.33±1.60	<0.001	1>2
66-80 ²	292-36.9%	2.73±1.42		1>3
81 and over ³	242-30.6%	2.26±1.29		2>3
Depersonalization				
65 and under ¹	258-32.6%	4.62±1.62	<0.001	1>2
66-80 ²	292-36.9%	4.09±1.63		1>3
81 and over ³	242-30.6%	3.62±1.66		2>3
Personal accomplishment				
65 and under ¹	258-32.6%	3.77±1.32	0.010	3>1
66-80 ²	292-36.9%	3.91±1.14		
81 and over ³	242-30.6%	4.10±1.23		

$\bar{X}$: Mean value, sd: Standard deviation

DISCUSSION

Burnout syndrome is a complex, multi-factorial condition that is common all over the world, directly affects workers in human-related professions, reduces productivity, increases costs, and negatively affects systems (3, 15). Besides the fact that this syndrome has become widespread among healthcare workers in recent years, it is known that the awareness rates on this issue have increased, and it is also a preventable condition (16, 17). The risk of burnout is higher compared to the community's population, especially due to emotional burden and stress situations such as intense working hours, heavy workload, critical patient care, and supporting the patients and their relatives when needed (18, 19). Studies on this subject have been conducted in units where critical patient follow-up is applied, such as EDs and intensive care units (20). Burnout rates in these units are reported to be between 25-60% (1, 20, 21).

EE, one parameter used in the scale, is accepted as the basis of burnout (3, 22). According to the meta-analysis conducted by O'Connor et al. (3), EE was at the forefront and this rate was stated to be 40%. Bell et al. reported that D was observed more frequently in those working in the ED for a long time (9). In the presented article, EE was found to be higher among healthcare workers, which is consistent with the literature. In addition, EE is more common in the group, comprising secretaries, patient transport personnel, security, and staff. We think the burnout levels of the employees in this group are higher because of their physically heavy work and fatigue.

The effect of gender on burnout is not clear in the literature. Although Iserson et al. it was stated that female gender is a predisposing factor, there are other studies stating that gender has no effect on burnout (19). In the study presented it was found that EE was more common in women and while there was no gender difference in D and PA. We think this is due to the fact that the female/male ratio of the participants in the studies is different, and that women are more inclined to have emotional and mental burnout than men, because women have more responsibilities such as home life/children.

The effect of age on burnout differs in studies. In a study conducted in our country, it is reported that PS decreases with increasing age (18). Akman et al. (22) study of nurses reported a decrease in burnout status, and studies conducted in South Korea and Iran showed similarities to Akman's study, with burnout decreasing with age (20, 21). Young, single, and childless people have more burnout than married, elderly and individuals with children (10). In the study presented, it was seen that age had no effect on EE and D, but PA was higher between the ages of 26-35. In this age group, we think that personal success is high, since academic and personal development is at the highest level and productivity is the greatest.

Long working times, inexperience, lack of knowledge and frequency of guard duties in healthcare professionals lead to burnout (20, 23). In studies conducted on doctors and nurses in our country and Egypt, EE and D ratios were significantly higher (24, 25, 26). In the study of Abdo et al., it is reported that working over 8 hours a

day increases EE and D and decreases PA, and it is stated that long working hours affect the level of PA, because enough time cannot be allocated for personal development (22). In the presented study, it is seen that the length of the average weekly working time does not affect the level of burnout. Although the number of personnel is not sufficient in our country, we think the employees are used to working intensively. However, in the absence of an extraordinary situation, shift times are maintained at 8 hours. This is a tolerable period. Since the time between shifts is long enough to rest in units with guard duty, we think that the fact that employees can engage in different activities during this time period does not increase the level of burnout. In a study in the USA, it is reported that emergency workers who are new to the profession have less burnout compared to older employees (16). As working time increases in working life, knowledge, and experience increase, so that the ability to deal with problems improves (9). O'Connor et al. (3) report that the level of PA and D may increase as the working time increases.

In the study of Aslan et al. (27) on assistant doctors, D and EE are more common in those with 5-9 years and 10-14 years of professional experience, and another study among anesthesiologists reported EE is more common in their employees after 16 years. However, there are studies claiming the opposite of this situation. In those who are newer and inexperienced in the profession, it is reported that burnout is higher compared to those who work longer and have more experience (9). According to our results, the EE level was significantly higher among those who worked at the ED for a long time. EE was significantly higher in all participants who just worked at the ED and were in the first year of their profession and in employees working for over 7 years. While EE is high in the first year because of inexperience, lack of knowledge and inability to adapt to the business environment, one of EE, D or PA may come to the fore in long-term employees due to the variability of working conditions and personal factors. It is reported that burnout in healthcare workers also causes negative consequences such as physical and emotional diseases, substance abuse, alcoholism, anxiety, and dissatisfaction by the patient (6). Addiction may cause burnout

syndrome or may result from burnout (10). In a study conducted in 2018, it is reported that cigarette addiction increases the level of burnout and having at least one hobby reduces it (19). In our study, it is seen that addiction has no effect on burnout in all occupational groups.

A negative correlation is reported between the increase in income level and the decrease in burnout level. In a study conducted by Lin et al. (16) on emergency workers, the timely and correct hospital payments, making the shifts more flexible for the employees, making the medical documentation electronically and reducing the chores will significantly reduce the incidence of burnout syndrome. A study which was performed in Turkey by Yavuz Yılmaz et al. (28), a positive correlation between income level and the satisfaction with the work by colleagues has been detected. In our study, results consistent with the literature were got regarding the correlation between increasing the level of income and decreasing the level of burnout. Increasing the income level will decrease the burnout level as it will increase the quality of life, increase purchasing power, decrease economic problems and individuals may be more active in social life.

The study conducted by Tavakoli et al. (20) on the emergency service professionals revealed the burnout level was higher among the single personnel than the married people. Similarly, Seo et al. (29) reported burnout level increased approximately 6 times. Another study reported that EE in singles was higher than in married (22). However, there are studies claiming that the marital status and the number of children does not impact the burnout status (26, 27, 30). In the presented study, it was determined that marital status did not affect burnout level. We think that marriage may be one of the effective factors in coping with stress. Among the factors related to burnout in healthcare professionals, the level of EE, D, PA varies by the daily number of patients/daily workload. A study conducted in the intensive care unit showed a positive correlation between the number of patients per capita and burnout (25). Significant correlation between increased workload and burnout among those working in the ED has been identified (3, 9). In addi-

on, the reason for the increase in burnout is not only due to the number of patients/workloads but also the low hope of recovery in patients, requiring a multidisciplinary approach, prolonged length of hospital stay in the relevant branch are among the reasons that increase burnout (24). Similar results were reported for those working in intensive care units and operating theater (19, 30). In the study conducted by O'Connor et al. (3) it has been revealed that the EDs being on the ground floor of the hospitals, they're being easy to access, the security being insufficient most of the time, the physical area being insufficient, the application of chronic and critical patients, overtime work, irregular nutrition of the employees, insufficient number of the employees, and high workload per person increase the burnout and job dissatisfaction. In our study, no positive correlation was found between the number of patients/workload and burnout. This may be because most of the emergency applications in our country consist of non-emergency patient groups (28), critical patients are referred to 3rd level hospitals, most of the respondents are employees in the 1st and 2nd levels, and these personnel mostly serve outpatient non-critical patients.

Burnout syndrome rates for healthcare professionals in different countries differ. This is because of the difference in health systems in those countries (7, 9, 24). In a study on health workers in Egypt, the burnout rate was very high. The reason for this is a lack of resources, lack of income, long working hours, insufficient security units, difficulty in advancing at the career and job dissatisfaction (26). Therefore, situational factors, one of the important parameters of burnout, should be reviewed by analyzing the systems of countries.

Since burnout stems not only from working life, that we cannot determine whether burnout is a cause, or a consequence is one limitation of the study. Various parameters can trigger burnout or burnout can trigger numerous problems.

The limitations of this study are: obtaining data in the form of a survey, subjective answers to survey questions, the participants participating in the survey are not equal in number

and homogeneous and insufficient number of participants. In order to clarify the effect of burnout syndrome in different fields of work, especially those working in the health sector, it is necessary to conduct more extensive studies with people of different professions in different clinics and branches.

Burnout condition is observed at different rates among the employees working in the emergency and intensive care units, which are the busiest and most stressed hospital units in the world. As it is revealed by this study, it is understood that if the situational factors are improved, people will perform their jobs more willingly and more efficiently. As a result, burnout syndrome is a preventable condition. In order to reduce burnout in ED employees, we believe that increasing the number of employees, improving the physical areas in hospitals, reducing the number of patients applying, increasing the income status, rewarding the employees, and providing regular trainings will decrease these rates.

REFERENCES

1. Sanfilippo F, Noto A, Foresta G, et al. Incidence and Factors Associated with Burnout in Anesthesiology: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8648925.
2. Freudenberger HJ. Staff burn-out. *J Soc Issues*. 1974;30:159-65.
3. O'Connor K, Muller Neff D, Pitman S. Burnout in mental health professionals: A systematic review and meta-analysis of prevalence and determinants. *Eur Psychiatry*. 2018;53:74-99.
4. Maslach C, Jackson SE (Edited by). *Maslach burnout inventory manual*, 2nd Edition, California: Consulting Psychologists Press, 1986:25-8.
5. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Organ Behav*. 1981;2:99-113.
6. De Stefano C, Philippon AL, Krastinova E, et al. Effect of emergency physician burnout on patient waiting times. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):421-8.
7. Arora M, Asha S, Chinnappa J, Diwan AD. Review article: burnout in emergency medicine physicians. *Emerg Med Australas*. 2013;25(6):491-5.
8. Masiero M, Cutica I, Russo S, Mazzocco K, Pravettoni G. Psycho-cognitive predictors of burnout in healthcare professionals working in emergency departments. *J Clin Nurs*. 2018;27(13-14):2691-98.

9. Bell RB, Davison M, Sefcik D. A first survey. Measuring burnout in emergency medicine physician assistants. *JAAPA*. 2002;15(3): 40-2, 45-8, 51-2.
10. Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, et al. Changes in Burnout and Satisfaction with Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1600-13.
11. Moukarzel A, Michelet P, Durand AC, et al. Burnout syndrome among emergency department staff: prevalence and associated factors. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6462472.
12. Akyolcu N, Öztekin D, Çelik S. Acil birimlerde "Triyaj" kimler tarafından ve nasıl uygulanıyor. *ÜFN Hemşirelik Dergisi*. 2006;57:1-7.
13. Şen S, Yorulmaz H, Batmaz M. Acil servis çalışanlarında tükenmişlik sendromu. 5. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi Kongre Kitabı, Şanlıurfa. 2006;20-1.
14. Slater P, McCormack B. An exploration of the factor structure of the nursing work index. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2007;4(1):30-9.
15. Adeb-Saeedi J. Stress amongst emergency nurses. *Australian Emergency Nursing Journal*. 2002;5(2):19-24.
16. Lin M, Battaglioli N, Melamed M, Mott SE, Chung AS, Robinson DW. High Prevalence of Burnout Among US Emergency Medicine Residents: Results From the 2017 National Emergency Medicine Wellness Survey. *Ann Emerg Med*. 2019; 74(5):682-90.
17. Maru M. Job burnout: A review of recent literature. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*. 2002;106(1):5-48.
18. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;388(10057):2272-81.
19. Iserson KV. Burnout Syndrome: Global Medicine Volunteering as a Possible Treatment Strategy. *J Emerg Med*. 2018;54(4):516-21.
20. Tavakoli N, Shaker SH, Soltani S, et al. Job Burnout, Stress, and Satisfaction among Emergency Nursing Staff after Health System Transformation Plan in Iran. *Emerg (Tehran)*. 2018;6(1):e41.
21. Park SA, Ahn SH. Relation of compassionate competence to burnout, job stress, turnover intention, job satisfaction and organizational commitment for oncology nurses in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5463-69.
22. Akman O, Ozturk C, Bektas M, Ayar D, Armstrong MA. Job satisfaction and burnout among paediatric nurses. *J Nurs Manag*. 2016;24(7):923-33.
23. Kaya M, Üner S, Karanfil E, Uluyol R, Yüksel F, Yüksel M. Birinci basamak sağlık çalışanlarının tükenmişlik durumları. *Kor Hek*. 2007;6(5):357-63.
24. OK AEL, Mahfouz EM, Ewis AA, Seedhom AE. Burnout syndrome among healthcare providers in different hospitals in Minia City. *Egyptian Journal of Occupational Medicine*. 2018;42(1):21-32.
25. Beyhan S, Gunes Y, Turktan M, ve Ozcengiz D. Investigation of the Burnout Syndrome Among the Eastern Mediterranean Region Anaesthesiologists. *Turk J Anaesth Reanim*. 2013;41(1):7-13.
26. Abdo SA, El-Sallamy RM, El-Sherbiny AA, Kabbash IA. Burnout among physicians and nursing staff working in the emergency hospital of Tanta University, Egypt. *East Mediterr Health J*. 2016;21(12):906-915.
27. Aslan H, Gürkan SB, Alparslan ZN, Ünal M. Tıpta uzmanlık öğrencisi hekimlerde tükenme düzeyleri. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(1):39-45.
28. Yavuzylmaz A, Topbaş M, Çan E, Çan G, Özgün Ş. Trabzon il merkezindeki sağlık ocakları çalışanlarında tükenmişlik sendromu ile iş doyumu düzeyleri ve ilişkili faktörler. *TSK Korumucu Hekimlik Bülteni*. 2007;6(1):41-50.
29. Seo HS, Kim H, Hwang SM, Hong SH, Lee IY. Predictors of job satisfaction and burnout among tuberculosis management nurses and physicians. *Epidemiol Health*. 2016;38:e2016008.
30. Morse G, Salyers MP, Rollins AL, Monroe-DeVita M, Pfahler C. Burnout in mental health services: A review of the problem and its remediation. *Adm Policy Ment Health*. 2012;39(5):341-52.

PERKÜTAN LAZER DİSK DEKOMPRESYONUNUN KISA VE UZUN DÖNEM SONUÇLARI: RETROSPEKTİF BİR COHORT ÇALIŞMA

SHORT AND LONG-TERM RESULTS OF PERCUTANEOUS LASER DISC DECOMPRESSION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Alper ERGIN¹, Hasan Kamil SUCU², Selin BOZDAG³

¹İzmir Özel Can Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

³Nazilli Devlet Hastanesi, Nöroşirurji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Disk içindeki basıncın azaltılmasının, fıtıklaşmış disklerde sinir kökü basıncından kaynaklanan siyataljiyi ve bazı durumlarda diskojenik bel ağrısını iyileştirdiği rapor edilmiştir. Perkütan lazer disk dekompresyonu, disk hacmini (nükleus pulposus) azaltmak için kullanılan perkütan yöntemler arasında yer almaktadır. Yazarlar, lomber disk hernisi olan semptomatik hastalarda perkütan lazer disk dekompresyonunun etkilerini sunmayı amaçladılar.

GEREÇ VE YÖNTEM: L4-L5 disk herniasyonuna bağlı bel ve/veya bacak ağrısı şikayeti olan hastaların perkütan lazer disk dekompresyonu öncesinde Vizuel Analog Skala (VAS) ve Oswestry Engellilik İndeksi (ODI) kullanılarak klinik değerlendirmeleri yapıldı. Ameliyat sonrası 2. saatte erken VAS değerleri kaydedildi. Ayrıca operasyondan 1 ve 3 ay sonra ODI ve VAS kullanılarak klinik değerlendirme yapıldı. VAS değerleri ameliyat öncesine göre 10 üzerinden 2 puan veya daha fazla azalan hastaların işleminden fayda gördüğü kabul edildi. Uzun dönem sonuçlar için de en az 10 yıllık takipte ODI ve hasta tatmininin değerlendirilmesi için üçlü likert ölçeği kullanıldı.

BULGULAR: Kliniğimizde 21 L4-L5 perkütan lazer disk dekompresyonu uygulandı. Perkütan lazer disk dekompresyonunun başarı oranı, VAS değerlerindeki düşüşe göre ilk üç ay için %90,0 ve Oswestry Engellilik İndeksine göre on yıllık dönem için %72,73 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ: Başarı oranları, bu prosedürle hastalarda kısa ve uzun dönemde iyi sonuçlara ulaşıldığını göstermektedir. Bu tekniğin avantajları arasında kullanım kolaylığı ve ayaktan tedavi olarak uygulanabilmesi sayılabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Fıtıklaşmış disk, Lomber vertebra, Omurga, Perkütan, Lazer cerrahisi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Decreasing intradiscal pressure has been reported to improve sciatica, caused by nerve root pressure in herniated discs and improve discogenic low back pain in some cases. Percutaneous laser disc decompression is among percutaneous methods to decrease the disc volume (nucleus pulposus). The authors aimed to present the effects of the percutaneous laser disc decompression on symptomatic patients with lumbar disc hernia.

MATERIAL AND METHODS: The clinical assessments of the patients with complaints of low back and/or leg pain due to L4-L5 disc herniation were performed using the Visual Analog Scale (VAS) and the Oswestry Disability Index (ODI) before percutaneous laser disc decompression. Early VAS values were recorded in the 2nd hour after surgery. Also, a clinical evaluation was performed using the ODI and VAS both 1 and 3 months after the procedure. The patients whose VAS values decreased by 2 points or more (out of 10) compared to the preoperative period were determined to have benefited from the procedure for these periods. For the long-term outcomes, ODI was used for at least 10 years of follow-up, and the triple Likert scale was used to evaluate patient satisfaction.

RESULTS: Twenty-one L4-L5 percutaneous laser disc decompressions were performed in our clinic. The success rate of percutaneous laser disc decompression was determined to be 90.0% for the first three months based on the decrease in VAS values and 72.73% over a ten year period, according to the ODI.

CONCLUSIONS: The success rates show that this procedure has achieved promising results for patients in both the short and long term. The advantages of this technique include the ease of use and its applicability as an outpatient procedure.

KEYWORDS: Herniated disc, Lumbar vertebrae, Spine, Percutaneous, Laser surgery.

Geliş Tarihi / Received: 20.06.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Hasan Kamil SUCU

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: hksucu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9239-2771, 0000-0002-2795-9049, 0000-0002-3355-8954

Etik Kurul / Ethical Committee: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu (21.03.2024/0119).

INTRODUCTION

Minimally invasive techniques percutaneously applied to intervertebral discs are based on the principle that any minor change in volume leads to a significant change in pressure (1, 2). Decreasing intradiscal pressure has been reported to improve sciatica, caused by lumbar nerve root compression in herniated discs and improves discogenic low back pain in some cases (3, 4). Moreover, decreasing intradiscal pressure may also potentially alleviate "tenting" low back pain, which has been reported to result from distention of the annulus and posterior longitudinal ligaments in herniated discs (4, 5). Percutaneous methods used to reduce disc volume (nucleus pulposus) include chemonucleolysis, automated percutaneous lumbar discectomy (APLD), nucleoplasty, and percutaneous laser disc decompression (PLDD).

The first PLDD procedure, used by Choy, involved the application of an intradiscal Nd: YAG laser that vaporized the nucleus pulposus (6). The disadvantages of this technique include the high cost of hardware, severe intraoperative pain, postoperative low back pain, muscle spasm and the possibility of heat damage to structures, such as the vertebral end plates and the spinal nerves adjacent to the disc. Over time, more technological developments, such as CO₂ and diode lasers, have been implemented. The PLDD procedure has become easier and safer with the common use of computed tomography. This advance could result in an increase in success rates and a decrease in complication rates compared with the previous series. The authors aimed to present the effects of the PLDD on symptomatic patients with lumbar disc hernia.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

Patients suffering from low back and/or leg pain due to L4-L5 disc herniation and who underwent the PLDD in two years period between March 2007 and February 2009 were retrospectively enrolled in this report.

The patients' findings before percutaneous laser disc decompression, in the early post-procedure period, and the one and 3-month post-procedure periods were accessed from the hospital

data recording system. After the approval of the Ethics Committee, patients were contacted by telephone and their conditions were questioned.

Informed consent has been obtained from the patients.

The inclusion criteria of the patients are presented as follows:

- 1- Contained L4-L5 disc herniation
- 2- Low back and/or leg pain presumably caused by this disc herniation
- 3- The low back and/or leg pain must have been present for at least 6 weeks, although medical/physical treatment may have been attempted
- 4- At least 70% of the normal disc height must have been retained (In further degenerated cases in which the disc height has decreased, intradiscal pressure has been reported to have already decreased, and reducing disc volume would not be expected to provide any benefit (7, 8). The mean of the heights of the L3-L4 and L5-S1 discs in the mid-sagittal sequence of the lumbar MRI was used to determine the normal L4-L5 disc height.

The exclusion criteria for PLDD were as follows:

- 1- Conditions requiring urgent treatment, such as cauda-conus syndrome, acute foot drop, and pain that does not respond to narcotic analgesics
- 2- Free disc fragment
- 3- Bone, facet and ligament compression, as these may be causing the symptoms rather than the disc herniation.

Evaluation Before Operation: Independent Variable

In addition to age, gender and pain localization, two clinical assessment parameters were used as independent variables. 1-Oswestry Disability Index (ODI) (9) 2-Visual Analog Scale (VAS). The VAS values were recorded separately for the patients' low back and leg pain scores. However, the VAS value of the area where the patient had the more significant pain was used in the statistical tests.

Evaluation After Operation: Dependent Variables

Three different outcome measures were used in different follow-up periods as dependent vari-

ables. 1-VAS: Individual patients whose VAS values decreased by 2 points or more (out of 10) compared with the preoperative period were determined to have benefited from the operation. 2-ODI: A statistically significant difference compared to preoperative values was accepted as a success criterion. Individual patients whose ODI improvement was net 19 points or more, a 37% improvement, or a final raw score of <31 points were determined to have benefited from the operation (10). 3-Satisfaction levels were measured using a triple Likert scale with the following questions. 1- Are you satisfied with the procedure? 2- Would you consider undergoing this procedure again if faced with the same situation? 3- Would you advise your relatives to undergo this procedure in a similar situation? Based on the responses, patients receive 3 points if the answer to all three questions is yes, 1 point if the answer to all three questions is no, and 2 points if there are mixed answers.

Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD)

The PLDD was performed on the patient using computed tomography. While the patient lay in a prone position on the Computed Tomography (CT) table, the level determination, puncture point, and needle trajectory were assessed using both lateral CT scout scans and axial scans (approximately 7 cm lateral to the interspinous midline, following a trajectory parallel to the inferior end plate). The puncture point was marked using a surgical pen. Povidone iodine was applied to the patient's back, which was then covered by sterile sheets. The sterile 18-gauge, 15-centimeters-long the Chiba needle and fiber optic PLDD probe were then unpacked, and the stylet of the Chiba needle was removed. The fiber optic probe was passed through the outer cannula of the Chiba needle and adjusted so that approximately 5 mm protruded from the tip of the outer cannula and secured using a stopper. The fiber optic probe was then removed from the outer cannula of the Chiba needle, and the drift stylet was affixed to the outer cannula again. The Chiba needle was then inserted at the previously marked point. The control axial CT scan

was obtained after pushing the needle and feeling it pass through the annulus (**Figure 1**).



Figure 1: This figure shows the axial CT scan of our third patient during the operation.

After the annulus fibrosus was confirmed to have been passed (as the tip of the needle entered 5-10 mm beyond the disc-outer contour), the stylet of the Chiba needle, was removed, and the fiber optic PLDD probe, whose length had been set before the procedure was inserted into the disc through the Chiba needle. The other side of the fiber optic probe was connected to the diode laser device (Intermedic PL3D 980 nm diode laser). Three hundred joules of laser energy were applied to the L4-5 nucleus pulposus with 6 joules applied for a 500-millisecond duration every 2 seconds. Close verbal and visual contact with the patient was maintained throughout the procedure. If the patient complained about pain, the laser energy was stopped until the pain subsided. After 300 joules of energy were applied, the operation was terminated by removing the probe and the needle. The patient was then placed supine on the CT table, and muscle strength in both lower extremities was assessed. The patients generally described significant pain relief within minutes following the operation. The patients were monitored for about two hours by measuring their arterial blood pressures and pulses. The patients were re-examined two hours after the procedure, and their VAS values

were recorded. The patients were then given prescriptions for analgesics and myo-relaxants and discharged from the hospital. The primary and the only outcome measure was the VAS for the early postoperative period.

Follow-Up

A clinical evaluation was performed using the VAS (primary outcome measure) and the ODI (secondary outcome measure) at 1 and 3 months postoperatively. For long-term assessment, conducted at least 10 years post-procedure, patient pain status was evaluated using the ODI (primary outcome measure) and triple Likert scale (secondary outcome measure) via phone interviews with the patients.

Ethical Committee

The approval for the study was obtained from The Ethics Committee of Izmir Katip Celebi University, under decision number 21.03.2024/0119.

Statistical Analysis

IBM SPSS Version 27 program was used for statistical tests. Chi-square and Fisher's Exact Tests were used for nominal variables. Independent samples t-tests were used to compare groups for both VAS and ODI values. Paired sample t-test was used to investigate whether there was a statistically significant change in the groups' VAS and ODI values compared to preoperative values. The success criterion for each period was considered the primary outcome measure. The Pearson correlation test was also utilized to compare two ordinal and/or scale variables. If $P < 0.05$, it was considered significant in all tests.

RESULTS

Between March 2007 and February 2009, 21 L4-L5 PLDD were performed in our clinic. There were 11 female (52%) and ten male (48%) patients, and the patients were between 18 and 68 years of age (mean 38.71 ± 14.08).

The complaint of the patients was pain and none of the patients had motor deficits. Low back pain was more prominent in most patients while only five patients (23.81%) experienced greater leg pain than low back pain (**Table 1**).

Table 1: Summarized data

No	Age	Sex	Pain location	Side	PreT LBP VAS	PreT Leg Pain VAS	PostT LBP VAS	PostT Leg Pain VAS	1 st M LBP VAS	1 st M Leg Pain VAS	1 st M Osw	3 rd M LBP VAS	3 rd M Leg Pain VAS	3 rd M Osw	10 th Y Osw	Sat.
1	28	F	Leg	R	8	9	42	4	3	LFU	LFU	LFU	LFU	LFU	LFU	LFU
2	30	M	LBP	R	9	6	44	6	4	6	4	34	7	4	34	LFU
3	19	F	LBP	R	8	2	36	6	1	2	0	22	2	0	20	0
4	53	F	Leg	L	6	8	44	4	6	3	5	38	4	3	32	10
5	57	F	LBP	R	8	6	42	6	6	7	4	38	6	4	34	LFU
6	29	M	LBP	R	8	5	34	4	2	5	2	28	4	2	22	LFU
7	53	F	Leg	R	7	8	38	4	6	2	3	28	0	2	32	22
8	52	M	LBP	R	6	5	38	6	4	4	2	28	2	0	20	LFU
9	47	F	Leg	R	6	8	42	6	8	6	7	38	6	8	34	Op*
10	53	M	LBP	R	6	2	34	3	2	2	0	24	2	0	22	Op†
11	45	F	Leg	R	5	7	34	4	5	2	4	28	4	6	32	Op†
12	43	F	LBP	R	8	4	36	3	0	2	0	22	2	0	22	10
13	25	M	LBP	L	6	4	32	2	2	4	2	24	3	2	22	0
14	39	M	LBP	R	8	6	36	2	0	2	0	24	2	0	22	0
15	23	F	LBP	L	8	6	32	4	2	2	0	22	1	0	20	0
16	68	M	LBP	R	7	5	34	4	2	4	2	32	4	2	28	Ex.
17	35	M	LBP	L	8	8	38	2	5	2	2	32	2	0	28	LFU
18	18	F	LBP	L	8	7	34	2	0	2	0	24	2	0	20	0
19	30	M	LBP	R	6	3	36	4	2	4	3	34	4	2	32	LFU
20	24	F	LBP	R	8	4	32	5	2	6	2	32	0	0	20	LFU
21	42	M	LBP	L	7	4	40	4	2	2	4	36	0	2	28	LFU

M: Male, F: Female, LBP: Low Back Pain, Leg: Leg Pain, PreT: Pretreatment, PostT: Posttreatment, VAS: Visual analog scale value, R: right, L: left, M: Month, Osw: Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire Score, Sat: Satisfaction, LFU: Lost to Follow-Up, Op†: Dorsal root ganglion radiofrequency and knee surgery, Op†: Open lumbar discectomy after laser discectomy, Ex.: Exits

Preoperative Period

General findings

The mean preoperative VAS value for the main complaint in the patients was 7.50 ± 0.89 . All patients had an ODI score above 31, and the mean preoperative ODI value in the patients was 37.05 ± 3.93 .

Comparative findings

Pain Localization: There was no significant difference in VAS values between the low back and the leg pain groups (7.44 ± 0.96 and 8.00 ± 0.71 respectively, Independent Samples T-Test, $p = 0.123$). However, there was a significant difference between the low back and the leg pain groups in terms of ODI values (36.12 ± 3.54 and 40.00 ± 4.00 respectively, Independent samples T-Test, $p = 0.026$). There was no significant age difference between the low back and the leg pain groups (Independent Samples T-Test, $p = 0.124$).

Age: No correlation was observed between age and VAS or ODI (Pearson Correlation, respectively $p = 0.125$, $r(df) = -0.263$; $p = 0.089$, $r(df) = 0.306$).

Gender: While there was a significant difference between the mean preoperative VAS scores of the gender groups (Independent Samples

T-Test, $p:0.017$, $M: 7.10 \pm 1.10$, $F: 8.00 \pm 0.45$), there was no difference between the mean ODI scores (Independent Samples T-Test, $p:0.316$, $M:36.60 \pm 3.53$, $F:37.45 \pm 4.39$).

Early Postoperative Period

General findings

In the early post-treatment evaluation, the VAS value of the patients' main complaint was 4.40 ± 1.73 . Nine out of 21 patients experienced clinically significant relief (a decrease of at least 2 points). The decrease in VAS values was statistically significant (Paired sample t-test, $p < 0.001$).

Comparative findings

Pain Localization: Clinically significant relief was observed in 15 out of 16 patients with predominant low back pain (93.75%) and 4 out of 5 patients with predominant leg pain (80%). This difference was not statistically significant (Fisher's Exact Test, $p=0.429$). However, there was a significant difference in VAS values according to predominant pain localization in the early postoperative period (Low back pain group VAS 3.94 ± 1.53 , Leg pain group VAS 5.60 ± 1.82 , Independent Samples T-Test, $p=0.028$).

Age: In the early postoperative period, no significant difference was observed between age and treatment success (Independent T-Test, $p=0.133$).

Gender: In the early postoperative period, no significant difference was observed between gender and treatment success (Fisher's Exact Test, $p=0.738$).

Postoperative 1st Month

General findings

The first patient was lost to follow-up and was never evaluated after discharge. The average VAS value of the patients' main complaints was 3.75 ± 1.78 in the 1st month of control. The decrease in VAS values compared to preoperative scores was statistically significant (Paired sample t-test, $p < 0.001$). At the end of the first month, the mean ODI value was 29.40 ± 5.70 . The decrease in ODI was significant (Paired sample t-test, $p < 0.001$). The highest ODI score decrease was 14 points in the first postoperative month.

However, there are 11 patients with ODI scores regressed below 31. Of these, two patients improved their ODI score by 37% or more.

Comparative findings

Pain Localization: Fifteen out of 16 patients with predominant low back pain (93.75%) and 3 out of 4 patients with predominant leg pain (75%) experienced clinically significant relief. This difference wasn't statistically significant (Fisher's Exact Test, $p=0.368$). There was no significant difference in VAS values according to predominant pain localization (Low back pain VAS 3.50 ± 1.75 , Leg pain VAS 4.75 ± 1.71 , Independent T-Test, $p=0.108$). There was also no significant difference in ODI values according to predominant pain localization at the first-month follow-up (Independent T-Test, $p=0.163$).

Age: No significant difference was observed between age and treatment success in the 1st first-month follow-up (Independent samples T-Test, $p=0.094$). In addition, no correlation was observed between age and VAS or ODI in the first month (Pearson Correlation, respectively $p=0.371$, $r(df)=0.211$; $p=0.076$, $r(df)=0.406$).

Gender: No significant difference was observed between gender and treatment success in the first-month follow-up (Fisher's Exact Test, $p=0.368$). Also, there were no significant differences in gender groups regarding VAS or ODI in the first month (Independent T-Test, respectively, $p=0.271$; $p=0.440$).

Postoperative 3rd Month

General findings

The mean VAS values of the patients' main complaints were 3.10 ± 2.20 in the third-month follow-up. The decrease in VAS values was statistically significant (Paired sample t-test; from preoperative to 3rd month $p < 0.001$; from 1st month to 3rd month $p=0.031$). The mean ODI value was 26.20 ± 5.65 at the end of the third month. The decrease in ODI points was significant (Paired sample t-test; $p < 0.001$). The highest ODI score decrease was 18 points in the third postoperative month. However, 13 patients with ODI scores regressed below 31. Of these, 7 improved their ODI score by 37% or more.

Comparative findings

Pain Localization: At the end of the third month, there were 18 patients whose VAS levels of main complaint decreased by 2 points or more (successful). Both patients whose VAS score of main complaint decreased 0-1 point (unsuccessful) were mainly complaining of leg pain and underwent surgery (one was lumbar discectomy; the other was dorsal root ganglion radiofrequency and knee surgery) in the later period (**Table 1**).

The data at the end of the third month showed a significant difference in treatment success between patients with the main complaint of low back and leg pain (Fisher's Exact Test, $p=0.032$). There was also a significant difference in VAS values according to predominant pain localization in the early postoperative period (Low back pain VAS 2.69 ± 1.92 , Leg pain VAS 4.75 ± 2.75 , Independent T-Test, $p=0.047$).

There was a significant difference in ODI values according to predominant pain localization at the third-month follow-up. (Low back pain ODI 24.63 ± 5.20 , Leg pain ODI 32.50 ± 1.00 , Independent T-Test, $p<0.001$).

Age: A significant difference was observed between age and treatment success in the third-month follow-up. (Independent T-Test, $p=0.027$). No correlation was found between age and VAS; however, there was a weak positive correlation between age and ODI in the 3rd month (Pearson Correlation, respectively $p=0.271$, $r(\text{pdf})=0.258$; $p=0.036$, $r(\text{pdf})=0.471$).

Gender: There was no significant difference between gender and treatment success in the third-month follow-up. (Fisher's Exact Test, $p=0.237$). Also, there were no significant differences in gender groups in terms of VAS or ODI in the 3rd month (Independent T-Test, respectively $p=0.423$; $p=0.381$).

Postoperative +10 Years

General findings

During the 10-year follow-up, 10 of 21 patients were lost to follow-up. Three out of the 11 patients who completed at least 10-year follow-up period underwent additional procedures (two

underwent lumbar discectomy, the other was dorsal root ganglion radiofrequency and knee surgery). Among these three patients, who were considered unsuccessful cases, two had leg pain as their main complaint, while one had low back pain. These patients were considered the unsuccessful treatment group at year 10. The mean ODI of the remaining eight patients at the end of the 10 years was 5.25 ± 8.14 (Paired sample t-test; $p<0.001$). While the decrease in ODI score was 19 points or more in seven of the eight patients who completed their 10-year follow-up without any additional surgery, it was 16 points in one patient. However, this patient was considered successful because there was more than 37% improvement (42%) and less than a final score of 31 (10). The Triple Likert scale results of 6 of these eight patients were three, while the remaining two were 2.

Comparative findings

Pain Localization: There was also no significant difference in ODI values according to predominant pain localization at the end of the ten-year follow-up (Independent sample t-test, $p=0.274$). Additionally, no difference in success was observed between the low back and leg pain groups (Fisher's Exact Test, $p=0.279$).

Age: A significant difference was observed between age and treatment success in the 10th year of control (Independent Samples T-Test, $p=0.018$). However, there was a high positive correlation between age and ODI in the 10th year (Pearson Correlation, $p=0.011$, $r(\text{df})=0.828$).

Gender: There was no significant difference between gender and treatment success at the 10th year of follow-up (Fisher's Exact Test, $p=0.661$). Also, there were no significant differences in gender groups regarding ODI in the 10th year (Independent T-Test, respectively $p=0.164$).

DISCUSSION

The use of minimally invasive procedures for treating lumbar disc herniation began with the development of chymopapain chemonucleolysis in 1964 and has continued to increase in popularity (6, 11 - 13). There are few prospective case studies. Choy et al. (14) reported a 78,4% success

rate for PLDD in 333 patients after 26 months of follow-up. An early study of the KTP/532 device by Davis reported a success rate of 85% (15). Also, in a retrospective case series involving 27 patients, the results demonstrated a reduction in pain, with the VAS score decreasing from a preoperative score of 8.1 to a postoperative score of 3.1 (4). The success rate of percutaneous laser disc decompression was determined to be 90% for the first three months based on the decrease in VAS values and 72.73% for the ten years, according to the Oswestry Disability Index, consistent with findings from other studies.

There have been many clinical studies examining the use of PLDD. However, only very few controlled studies have been published to date, and due to the clinical heterogeneity, it is impossible to perform a meta-analysis of these series (16). Although our results are not definitive, they provide information that can be used in selecting patients for PLDD. In this study, we concluded that long-term follow-up results may be better in younger patients (the 10-year ODI points decreased better in younger patients, $p=0.018$).

We observed that patients with greater back pain than leg pain (16 patients in the first three months, six patients in 10 years) had a better response to the treatment than the patients whose leg pain was greater than their back pain (2 patients in the first three months and 10-year period, **Table 1**). The findings were statistically significant for the first three months (0.032), not statistically significant, but remarkable for 10-year follow-up ($p=0.274$). This data contradicts the classic doctrine of lumbar herniated disc surgery; the ones who experience more leg pain than back pain benefit more than the ones whose back pain is worse than their leg pain. This conclusion aligns with the findings of Hashemi et al., who reported similar outcomes in a series of 20 patients (2).

According to the results of our report, PLDD is most likely an appropriate treatment option for young patients with "contained" lumbar disc herniation and significant low back pain. These patients should also have disc heights that have not decreased by more than 30% and no neurological deficits. Our findings may serve as a guideline for enrollment in larger case series.

Some potential complications of the PLDD procedure include cauda equina syndrome, as well as perforation of the aorta, inferior vena cava, iliac veins, or abdominal cavity. However, complication rates are relatively low in PLDD studies. The only complication reported in a study of 333 patients published by Choy was a case of discitis (14). Consequently, our high success rate (90.0% for the first three months, 72.73% for ten years) and lack of complications are compatible with the results of more extensive, published case series. A study comparing 86 patients who underwent PLDD with 162 patients who underwent endoscopic discectomy found that while PLDD was successful in the short term, its effectiveness diminished over the long-term follow-up period of 17 months. (13). This report's small sample size (21 patients) restricts us from reaching a general conclusion. A more extended study with a larger sample size will give us a better idea of the efficacy of PLDD.

In conclusion, the success rate of PLDD is 90.0% for the first three months 72.73% for ten years. For patients with contained disc herniation who are significantly suffering from low back pain, PLDD appears beneficial. The advantages of this technique include the ease of use and the fact that it can be performed as an outpatient procedure.

REFERENCES

1. Andreula C, Muto M, Leonardi M. Interventional spinal procedures. *Eur J Radiol.* 2004;50(2):112-9.
2. Hashemi M, Falsafi M, Razzaghi MR, et al. The Long-term Effects of Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD) Treatment on Lumbar Disc Protrusion: A 2-Year Follow-up. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(4):427-32.
3. Andersson GB, Brown MD, Dvorak J, et al. Consensus summary of the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996;21(24):75-8.
4. Gazzeri R, Tribuzi S, Galarza M, Occhigrossi F. Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD) for the Treatment of Contained Lumbar Disc Herniation. *Surg Technol Int.* 2022;41.
5. Durrant DH TJ. *Myelopathy Radiculopathy and Peripheral Entrapment Syndromes.* Boca Raton: CRC Press; 2002.
6. Choy DS, Case RB, Fielding W, Hughes J, Liebler W, Ascher P. Percutaneous laser nucleolysis of lumbar disks. *N Engl J Med.* 1987;317(12):771-2.

- 7.** Sato K, Kikuchi S, Yonezawa T. In vivo intradiscal pressure measurement in healthy individuals and in patients with ongoing back problems. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(23):2468-74.
- 8.** Guehring T, Unglaub F, Lorenz H, Omlor G, Wilke HJ, Kroeber MW. Intradiscal pressure measurements in normal discs, compressed discs and compressed discs treated with axial posterior disc distraction: an experimental study on the rabbit lumbar spine model. *Eur Spine J*. 2006;15(5):597-604.
- 9.** Manchikanti L, Manchikanti KN, Manchukonda R, et al. Evaluation of lumbar facet joint nerve blocks in the management of chronic low back pain: preliminary report of a randomized, double-blind controlled trial: clinical trial NCT00355914. *Pain Physician*. 2007;10(3):425-40.
- 10.** Glassman SD, Copay AG, Berven SH, Polly DW, Subach BR, Carreon LY. Defining substantial clinical benefit following lumbar spine arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1839-47.
- 11.** Schenk B, Brouwer PA, van Buchem MA. Experimental basis of percutaneous laser disc decompression (PLDD): a review of literature. *Lasers Med Sci*. 2006;21(4):245-9.
- 12.** Asafu Adjaye Frimpong G, Aboagye E, Asafu-Adjaye Frimpong A, Coleman NE, Amankwah P, Quansah A. CT-Guided Percutaneous Laser Disc Decompression for Lumbar Discogenic Radiculopathy-Performance of a Novel Combi-Therapy. *Lasers Surg Med*. 2020;52(5):419-23.
- 13.** Lewandrowski KU, de Carvalho PST, Calderaro AL, et al. Outcomes with transforaminal endoscopic versus percutaneous laser decompression for contained lumbar herniated disc: a survival analysis of treatment benefit. *J Spine Surg*. 2020;6(1):84-99.
- 14.** Choy DS, Ascher PW, Ranu HS, et al. Percutaneous laser disc decompression. A new therapeutic modality. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(8):949-56.
- 15.** Davis JK. Early experience with laser disc decompression. A percutaneous method. *J Fla Med Assoc*. 1992;79(1):37-9.
- 16.** Brouwer PA, Peul WC, Brand R, et al. Effectiveness of percutaneous laser disc decompression versus conventional open discectomy in the treatment of lumbar disc herniation; design of a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;13(10):49.

SOSYAL İZOLASYONUN NEDEN OLDUĞU STRESİN OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE ÖĞRENME İLE İLİŞKİLİ NÖROGRANİN/ CAMKII/CREB PROTEİNLERİNE ETKİSİ

THE EFFECTS OF SOCIAL ISOLATION-INDUCED STRESS ON OXIDATIVE STRESS MARKERS AND LEARNING-RELATED NEUROGRANIN/CAMKII/CREB PROTEINS

İnci TURAN, Hale SAYAN ÖZAÇMAK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Sosyal izolasyon (Sİ) hem insanlar için hem de ratlar gibi sosyal hayvanlar için önemli bir stres faktörüdür. Sİ stresine maruz kalan ratların davranışsal bozukluklar gösterdiği ve kognitif fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı erken dönemde oluşturulan Sİ stresinin öğrenme ve hafızayı nasıl etkilediğini ve sinaptik proteinlerde meydana gelen değişiklikleri incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 21 günlük 20 adet erkek Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 2 gruba ayrıldı: 1) Kontrol grubu (n=10), 2) Sİ grubu (n=10). Sİ doğum sonrası 21. günde sütten kesmenin ilk gününden itibaren 6 hafta boyunca her sıçanın farklı kafeslerde barındırılmasıyla gerçekleştirildi. Kontrol grubu hayvanları ise her kafeste 3-4 sıçan olacak şekilde ve sosyal etkileşimin gerçekleşeceği standart koşullarda barındırıldı. 6 haftalık süre sonunda öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için Morris su labirent (MWM) testi kullanıldı. Test sonunda ratlar feda edilerek hipokampus dokuları toplandı. Doku malondialdehid (MDA) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyeleri spektrofotometrik olarak ve nörogranin, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz tip II (CaMKII), Döngüsel AMP (cAMP) cevap elementine bağlanan protein (CREB) ve Beyinden türeyen nörotrofik faktör (BDNF) seviyeleri ELISA ile değerlendirildi.

BULGULAR: Sİ ve kontrol grubu arasında MWM testinde öğrenme ve hafıza açısından fark saptanmadı. Hipokampus dokusunda nörogranin, CaMKII ve CREB düzeyleri gruplar arasında farklı değildi. Sİ yapılan grupta hipokampus MDA düzeyi artarken, GSH ve BDNF düzeyleri azaldı.

SONUÇ: Çalışmamızda sütten kesme sonrası oluşturulan altı haftalık Sİ stresinin öğrenme ve hafıza bozukluğuna neden olmadan hipokampüste oksidatif stresi arttırdığı, BDNF düzeylerini düşürdüğü ve diğer sinaptik proteinleri değiştirmediği gösterildi.

ANAHTAR KELİMELEER: Sosyal İzolasyon Stresi, Öğrenme ve Hafıza, Nörogranin/CaMKII/CREB Yoluğı, BDNF.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Social isolation (SI) is an important stress factor for both humans and social animals such as rats. It is known that rats exposed to SI stress show behavioral disorders and their cognitive functions are impaired. The aim of this study is to examine how early period social isolation stress affects learning and memory and changes in synaptic proteins.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 20 male Wistar albino rats aged 21 days was used. Rats were randomly divided into 2 groups: 1) Control group (n=10), 2) SI group (n=10). SI was achieved by keeping each rat in different cages for 6 weeks from the first day of weaning on the 21st postnatal day. Control group animals were housed with 3-4 rats in each cage and in standard conditions where social interaction would take place. The Morris water maze (MWM) test was used to assess learning and memory at the end of the 6-week period. At the end of the test, rats were sacrificed and hippocampus tissues were collected. Tissue malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) levels were determined spectrophotometrically and neurogranin, calcium/calmodulin-dependent Protein kinase II (CaMKII), cyclic AMP (cAMP) Response-Element Binding Protein (CREB) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels Were Evaluated by ELISA.

RESULTS: There was no difference between the social isolation and control groups in terms of learning and memory in the MWM test. Neurogranin, CaMKII and CREB levels in hippocampus tissue were not different between groups. In the SI group, while hippocampus MDA levels increased, GSH and BDNF levels decreased.

CONCLUSIONS: In our study, it was shown that SI induced-stress for six weeks in post-weaning period increased oxidative stress and decreased BDNF levels and did not change other synaptic proteins in the hippocampus without causing learning and memory impairment.

KEYWORDS: Social Isolation Stress, Learning and Memory, Neurogranin/ CaMKII/CREB Pathway, BDNF.

Geliş Tarihi / Received: 29.08.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. İnci TURAN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.incituran@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2211-3914, 0000-0002-3564-0468

Etik Kurul / Ethical Committee: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (2019-12-12/09).

GİRİŞ

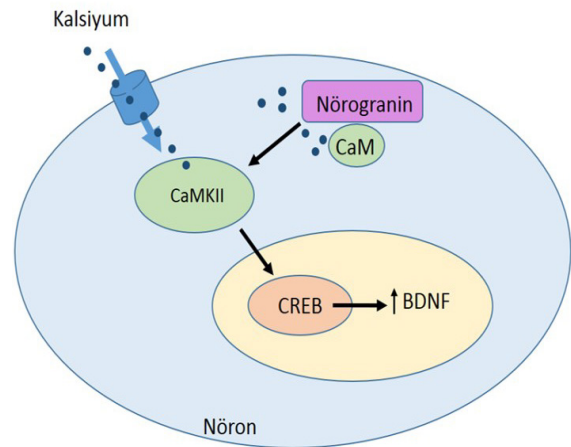
Kronik stres, mental bozuklukların ortaya çıkması için önemli çevresel bir risk faktörüdür. Özellikle erken dönemde yaşanan sosyal izolasyon gibi stresler beyin gelişimini etkilemekte ve mental bozuklukların oluşmasına neden olmaktadır (1). Sosyal izolasyon (Sİ) stresi günümüzde oldukça sık gözlenen ve çevredeki aynı türün üyeleriyle temas eksikliği içeren çevresel bir problemdir. Sİ fiziksel ve mental sağlığı etkilerken, bir yandan da duygusal ve bilişsel bozukluklara yol açmaktadır (2). Yaşamın erken dönemlerinde yaşanan Sİ'nun uzun süreli davranışsal bozukluklara, nöroendokrinolojik ve immünolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (3). Hipokampus hafıza ve öğrenmenin oluşumunda önemli bir beyin bölgesidir. Hipokampal gelişimin çoğu doğum sonrası (post-natal) dönemde gerçekleşir. Postnatal dönem; aşırı seviyelerde endojen salınan kimyasallara maruz kalındığında hipokampusun yapısının kalıcı olarak değişebileceği kritik bir dönemi temsil etmektedir (4). Sİ Alzheimer, depresyon, anksiyete ve şizofreni gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklara eğilimi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar sütten kesildikten birkaç hafta sonra Sİ'a maruz kalan kemirgenlerin, anksiyete benzeri davranış ve bilişsel işlev bozukluğu ile birlikte anormal agresif davranışlar sergilediğini göstermektedir (5 - 7). Shao ve ark. (7) 8 haftalık sosyal izolasyonun hipokampüste glutamat ve glutamin düzeylerini azalttığını ve oksidatif stresi arttırdığını göstermişlerdir. Beyinden türeyen nörotrofik faktör (BDNF) nöron sağkalımında, öğrenmede ve yeni sinaps yapımında görev alan en önemli nörotrofinlerden birisidir. Sİ'nun BDNF gibi protein düzeylerinde değişikliklere ve öğrenmede bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir (8). Ancak, Sİ'nun öğrenmeyi nasıl etkilediği ve altta yatan karmaşık mekanizmaların açıklanması konusundaki çalışmalar yetersizdir.

Kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz tip II (CaMKII), nöronal dokularda, özellikle hipokampal bölgenin gelişiminde yüksek oranda ifade edilen çok işlevli bir protein kinazdır ve sinaptik bir sinyal molekülüdür (9). CaMKII uzun süreli potansiyasyonda (LTP'de) görev alır ve böylece uzun süreli hafızanın oluşumuna katkı sağlar. CaMKII, cAMP cevap elementi-

ne bağlanan protein (CREB) gibi önemli birçok molekülün fosforilasyonunu sağlar. CREB; bir transkripsiyon faktörüdür ve nöronal gelişme, nöronal sağkalım, sirkadyen ritim, bağımlılık, depresyon, öğrenme ve hafıza ile ilgili yüzden fazla hedef geni düzenlemektedir. CREB transkripsiyonel kaskadındaki herhangi bir bozukluğun oksidatif stres, apoptoz ve nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (10).

Nörogranin postsinaptik bölümde bulunan ve plastisiteyi belirleyen bir proteindir. Nörogranin, özellikle duygu ve davranış ile ilgili beyin bölgeleri başta olmak üzere beyin korteksi, hipokampus, amigdala ve striatumda yüksek miktarda ifade edilmektedir. Nörograninin kalsiyum üzerindeki düzenleyici etkisi LTP oluşumu, sinaptik plastisite ve öğrenme ve hafızadaki rolünü oluşturmaktadır (11). Nörogranin knockout farelerde yapılan çalışmalar farelerin normal bir fenotip gösterdiğini ancak uzamsal öğrenmenin bozulduğunu göstermiştir (12).

Sütten kesim sonrası yapılan izolasyon, sosyal izolasyonun kemirgenlerdeki etkilerini araştırmak için kullanılan yaygın bir prosedürdür. Sütten kesim sonrası Sİ'nun, öğrenme ve hafıza için önemli olan beyin bölgelerini nasıl etkilediğine ilişkin veriler yetersiz olduğundan, çalışmamızın temel amacı Sİ'nun öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerini incelemektir. Ayrıca altta yatan olası mekanizmalara yönelik Nörogranin/CaMKII/CREB/BDNF (**Şekil 1**) protein düzeylerinin Sİ stresi ile nasıl değiştiğini göstermeyi amaçladık.



Şekil 1: Nöronlarda öğrenme ve hafızada etkili olan Nörogranin/CaMKII/CREB/BDNF sinyalizasyon yolağı, CaM:Kalmodulin, CaMKII: kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz tip II, CREB: cAMP cevap elementine bağlanan protein, BDNF: Beyinden türeyen nörotrofik faktör

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada sıçanlar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Çalışmada hayvanlar laboratuvarın standart hayvan barındırma koşulları ile 12 saat aydınlık-12 saat karanlık olacak şekilde, 21-22°C sıcaklıkta, %50-60 nem ve standart pellet rat yemi ve su verilerek barındırıldı. Çalışmada 20 adet 21 günlük erkek Wistar albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Sosyal izolasyon doğum sonrası 21. günde sütten kesmenin ilk gününden itibaren her sıçanın farklı kafeslere yerleştirilmesiyle gerçekleştirildi. Kontrol grubu hayvanları her kafeste 3-4 sıçan olacak ve sosyal etkileşimin gerçekleşeceği standart koşullarda barındırıldı.

Sıçanlar ilk olarak rastgele 2 gruba ayrıldı:

1. Sİ grubu (n:10)(1 kafeste 1 sıçan barındırıldı)
2. Sosyal Etkileşimli Kontrol grubu (n:10) (1 kafeste 3-4 sıçan barındırıldı)

Sİ 6 hafta boyunca sürdürüldü. Bu süre boyunca hayvanlara herhangi bir ilaç uygulaması ya da girişim yapılmadı. Bu sürenin sonunda öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için Morris su tankı testi uygulandı. Hayvanlar feda edildikten sonra çıkarılan beyin dokularından hipokampus dokuları izole edildi. Hipokampus dokularının bir kısmı ile oksidatif stres belirteci olan malondialdehid (MDA) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Diğer kısmı ile Nörogranin/CaMKII ve CREB düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

MWM testi: Uzamsal öğrenme ve hafıza performanslarını değerlendirmek için tüm hayvanlar MWM testine tabi tutuldu (13). Bu testte kullanılan dairesel tank (150 cm çapında, 60 cm derinliğinde ve $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de opak suyla doldurulmuş) görünmez bir kaçış platformu içermektedir. Platform (10 cm çapında) su yüzeyinin yaklaşık 2 cm altına yerleştirilmiştir. Laboratuvar odasının duvarlarına farklı görsel ipuçları yerleştirilip hayvanların konumlarını belirlemelerine yardımcı olmak için konumları deney prosedürü boyunca sabit kaldı. MWM testi toplam 6 gün sürdü.

Sıçanlar ilk gün görünür platform ile eğitildiler. Tank dört eşit kadrana bölündü [(kuzey (K), doğu (D), güney (S) ve batı (B))]. Art arda 4 gün eğitim aşamasında her sıçan farklı kadrandan kaçış platformunu bulması için suya bırakıldı. Sıçanların 60 saniye boyunca gizli kaçış platformunu bulması beklendi. Sıçanların platformu bulma süresi kaydedildi (latans süresi olarak adlandırılmaktadır). Bu sürede platformu bulamayan sıçanlar platforma yerleştirilip 15 saniye öğrenmeleri için beklendi. Son gün ise gizli kaçış platformu kaldırılarak (probe test olarak bilinmektedir) sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre kaydedildi.

Biyokimyasal Parametreler

MDA ve GSH tayini

Hipokampus dokusu lipid peroksidasyon düzeyi, doku MDA içeriğinin ölçülmesiyle belirlendi. Kısaca, tüm doku numuneleri buz soğukluğunda trikloroasetik asit (%10 TCA) eklenerek doku homojenizatöründe mekanik olarak homojenize edildi ve santrifüj edildi. Ardından elde edilen süpernatana %0.67'lik tiyobarbitürik asit ilave edildi ve 15 dakika boyunca 100°C 'de kaynatıldı. Daha sonra numunelerin absorbansları spektrofotometrik olarak 535 nm'de ölçüldü (14). GSH major endojen bir antioksidandır. GSH seviyeleri Aykac yöntemine göre ölçüldü (15). MDA tayininde elde edilen süpernatant kullanılarak mikrosantrifüj tüplerinde 1,5 ml süpernatant $18-20^\circ\text{C}$ 'de 3000g'de 8 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatana 1 ml 0,3M Na_2HPO_4 ve 125 μl ditiobisnitrobenzoat eklendi. Vorteksleme sonrası örnekler 412 nm'de spektrofotometrede okundu.

Nörogranin, CaMKII, CREB ve BDNF Tayinleri

Hipokampus doku örnekleri homojenize edildikten sonra (3000 rpm'de 20 dakika) santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Nörogranin (Bioassay Technology Laboratory, E2458Ra), CaMKII (Bioassay Technology Laboratory, E0238Ra) ve CREB (Bioassay Technology Laboratory E0039Ra) ve BDNF düzeyleri ticari kit kullanılarak enzyme-linked immün sorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar oluşturulan standart eğriye göre hesaplanarak analiz edildi.

Etik Kurul

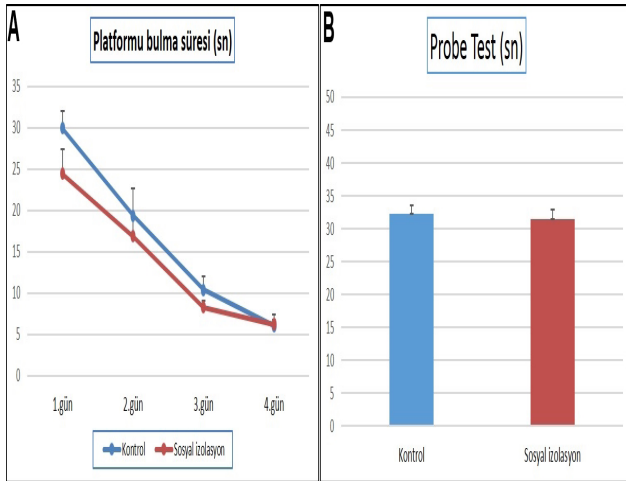
Çalışma prosedürü için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onaylı etik izin belgesi alınmıştır (Protokol no:2019-12-12/09).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 22 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki fark Mann Whitney-U testi ile belirlenmiştir. Sonuçlar için p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

MWM sonuçları: Platformu bulma süreleri değerlendirildiğinde; 4 gün boyunca kontrol grubu ile Sİ grubu arasında platformu bulma süresi açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hedef kadranda geçirilen süreyi değerlendiren probe testinde gruplar arasında geçirilen süre bakımından farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (**Şekil 2**).



Şekil 2: MWM testinde grupların platformu bulma ve probe test süreleri. Gruplar arasında platformu bulma süreleri ve probe testinde farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yani öğrenme ve hafıza açısından 6 haftalık Sİ ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda grup içi günler arası karşılaştırma yapıldığında, 1. günden 4. güne kadar yapılan platformu bulma eğitiminde 1. gün ile 3 ve 4. günler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,01$). Sıçanlar platformu

ilk güne göre karşılaştırıldığında kısa zamanda bulabilmişlerdir. Sİ grubunda günler arası karşılaştırma yapıldığında 1. gün ile 3 ve 4. günler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,006$, $p<0,001$). Aynı zamanda 2 ve 4. günler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$). Sİ grubu da günler arası karşılaştırmada platformu daha kısa sürede bulabilmişlerdir (**Tablo 1**).

Tablo 1: MWM testinde grupların platformu bulma ve probe test süreleri. Değerler ort. (min-maks) olarak verilmiştir.

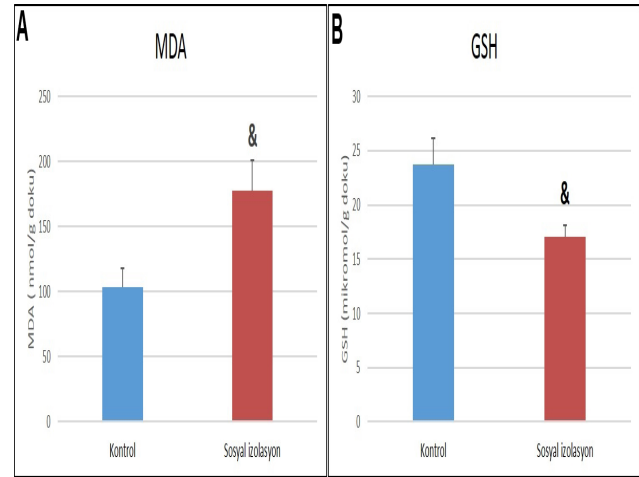
	Kontrol	Sosyal İzolasyon	p
Probe Test (sn)	32 (23 - 37)	32,5 (22 - 39)	0,823
1.Gün (sn)	31 (18,5 - 39,75)	23,25 (9,25 - 45,5)	0,131
2.Gün (sn)	15,87 (4 - 36,75)	17,25 (4 - 29,75)	0,689
3.Gün (sn)	10,62 (5 - 27)*	7,37 (5 - 13,25)*	0,131
4.Gün (sn)	9,12 (2,75 - 17,25)*	5,25 (4,25 - 9,5)**	0,286

* grup içi karşılaştırmada 1. güne göre farklılığı göstermektedir ($p<0,05$),

grup içi karşılaştırmada 2. güne göre farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Oksidatif Stres Parametreleri

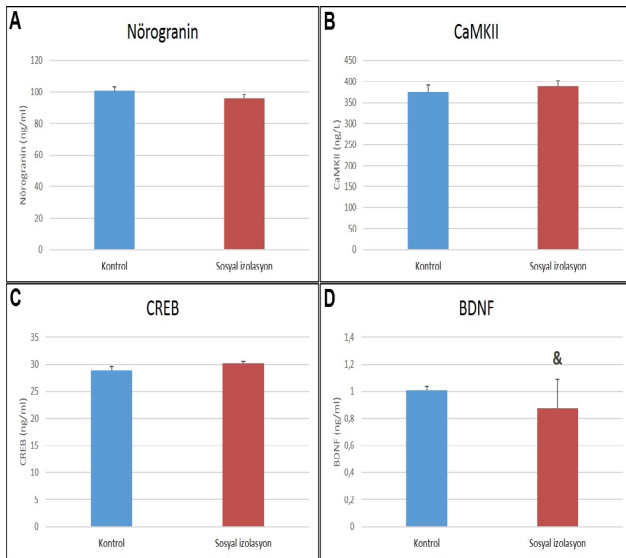
Gruplar arasında hipokampus dokusu MDA düzeyleri karşılaştırıldığında Sİ grubunda kontrol grubuna göre artış saptanmıştır ($p=0,016$). Yani 6 haftalık Sİ stresi hipokampüste oksidatif stresin artmasına neden olmuştur. GSH düzeyleri ise Sİ grubunda kontrol grubuna göre azalmıştır ($p=0,031$) (**Şekil 3**, **Tablo2**).



Şekil 3: Grupların hipokampus MDA ve GSH düzeyleri, & : Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Hipokampus Sinaptik Protein Düzeyleri

Hipokampus nörogranin, CaMKII ve CREB düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hipokampus BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında Sİ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$) (**Şekil 4**, **Tablo2**). Altı haftalık Sİ stresinin sinaptik proteinlerden BDNF dışında değişiklik yaratmadığı gözlenmektedir.



Şekil 4: Grupların hipokampus nörogranin, CaMKII, CREB ve BDNF düzeyleri, & Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir ($p < 0,05$).

Tablo 2: Grupların hipokampus nörogranin, CaMKII, CREB, BDNF, MDA ve GSH düzeyleri. Değerler ort. (min-maks) olarak verilmiştir.

Nörogranin (ng/ml)	94,25 (55,6 - 110,6)	101,9 (73,3 - 113,5)	0,374
CaMKII (ng/L)	371,8 (234,7 - 502,4)	394,5 (312,7 - 501)	0,547
CREB (ng/ml)	28,35 (24,6 - 31,2)	30,05 (27,6 - 33,7)	0,052
BDNF (ng/ml)	1,05 (0,79 - 1,25)	0,925 (0,86 - 1,08)	0,045 ^a
MDA (nmol/g)	103,5 (89,3-117,9)	177,5 (143,2-235,6)	0,016 ^a
GSH (μmol/g)	23,75 (20,4-28,5)	17,08 (15,6-19,9)	0,031 ^a

a kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda sütten kesme sonrası 6 hafta boyunca oluşturulan Sİ'nun MWM testi ile değerlendirilen öğrenme ve hafızada bir değişiklik yaratmadığı gözlemlendi. Bu çalışmada Sİ ile hipokampüste oksidatif stres artarken, BDNF düzeyleri azalmış olarak bulundu.

Uzamsal bellek, hayvan modellerinde genellikle bilişsel işlevi değerlendirmek için bir indeks olarak kullanılmaktadır ve hipokampus uzamsal bellek için çok önemli bir beyin bölgesidir (16). Çalışmamızda uzamsal bellek gibi bilişsel fonksiyonları değerlendirebilmek için MWM testi kullanılmıştır. Sütten kesme sonrası oluşturulan Sİ'nun öğrenme ve hafızada bozulmalara neden olduğunu (16 - 18) gösteren çok sayıda çalışma olduğu gibi, hafızayı güçlendirdiğini (19) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise MWM testinde gruplar arasında öğrenme ve hafıza açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. Yani sütten kesme sonrası uygulanan 6 haftalık Sİ stresi öğrenme ve hafızayı değiştirmemiştir. Okudan ve ark. (17) sıçanlar-

da sütten kesme sonrası yaptıkları 90 günlük Sİ'nun, prob testinde hedef kadranı çaprazlama sayılarının düşmesine neden olduğunu ve böylece hafızayı etkilediğini göstermişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada 6 haftalık sürenin 3 haftasında günlük 6 saatlik sosyal izolasyona maruz bırakılan ratlarda hafızanın bozulduğu gösterilmiştir (18). Dişi ve erkek ratlarda sütten kesim sonrası gerçekleştirilen 7 haftalık Sİ'nun ise prob testinde hafızanın kontrol grubu hayvanlara göre daha iyi olduğu da gösterilmiştir (19). Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki farklı bulgular, kullanılan hayvanın cinsi, deney prosedürünün şekli ve izolasyon stresinin süresi gibi etkenlerin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Sİ sadece bilişsel fonksiyonlar üzerinde etki göstermez, anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara da neden olabilir (18, 20). Sİ'nun neden olduğu bu etkilerin nedeni çeşitli mekanizmalara dayandırılmaktadır.

Hipokampus, uzun süredir strese bağlı nörogeleimsel bozuklukların patogeneğinde yer almaktadır. Ergen hipokampusunda kronik stres ve nöronal yeniden şekillenme arasındaki ilişki birkaç yıl önce gösterilmiştir (21). Sİ stresinin hipokampüste dendritik spin yoğunluğunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (8). Kemirgenlerde, uzun süreli çevresel strese maruz kalmak, hipokampus dahil olmak üzere beyinin farklı bölgelerinde moleküler, yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. Stresli koşullardan sonra Nöron Büyüme Faktörü (NGF) ve BDNF'nin azaldığı ve dendritik spin yoğunluğu ve nöroenezde azalmalar rapor edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla paralel şekilde Sİ stresinin BDNF düzeylerinde azalmaya yol açtığı görülmüştür.

CREB ve BDNF, hipokampus ve prefrontal korteks dokularında nöronal plastisite, proliferasyon, sağkalım, farklılaşma, nöroenez, onarım mekanizmaları ve çeşitli sinyal yollarının geliştirilmesinde önemli roller oynamakta ve böylece öğrenme ve hafıza performansını kontrol etmektedir. BDNF ve CREB'in etki mekanizması şu şekildedir: Kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II'nin (CaMKII) aktive edilmesi ile postsinaptik bölgede hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar, bu da BDNF üretimini artırabilir ve ardından CREB'i (p-CREB) fosforile

edip aktive edebilir. p-CREB, BDNF ve reseptörü tropomiyozin reseptör kinaz B'nin (TrkB) gen ekspresyonuna bağlı gen transkripsiyonunu artırabilir (22). Nörotrofik faktörler ailesinin bir üyesi olan BDNF, sinaptik plastisite ve hafızanın oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. Bu proteinin, TrkB reseptörü ile birlikte, fizyolojik sinaptik plastisiteyi modüle ederek öğrenme ve hafızayı düzenlediği bilinmektedir (23). Çalışmamızda hipokampus BDNF düzeylerinin Sİ stresi ile azaldığı tespit edilmiştir. Liu ve ark. (26) 8 hafta boyunca izolasyon stresine maruz bırakılan farelerde CREB ve BDNF ekspresyonunun azaldığını ve yeni obje tanıma testinde hafızanın bozulduğunu göstermişlerdir. Yine yapılan bir çalışmada 8 haftalık Sİ stresinin ratların amigdala ve infralimbik bölgesinde BDNF ekspresyonunun azaldığı ve bu durumun agresyon davranışlarını tetikleyebileceği bildirilmiştir (5).

Nörogranin, serebral korteks, hipokampus ve striatumdaki nöronlarda yüksek oranda eksprese edilen kalsiyum duyarlı kalmodulin bağlayıcı bir proteindir. Bu protein, nöronlarda kalsiyum düzenlenmesindeki rolü nedeniyle çok sayıda postsinaptik sinyal iletim yolunun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (24). Fosforile olan nörogranin hücre içi depolardan kalsiyum mobilizasyonunu tetikleyen G-protein-bağımlı ikinci haberci yollarını da uyarır. Protein kinaz C (PKC) nörogranin substratıdır. Önceki çalışmalar nörograninin sinaptik plastisitede kritik bir rol oynadığını göstermiştir (24, 25). Nörogranin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı bildirilmiştir (26). Ayrıca nörogranin knockout farelerde yapılan çalışmalarda uzamsal öğrenmenin bozulduğu gösterilmiştir (25). Çalışmamızda Sİ oluşturulan ratlar ile kontrol grubu arasında nörogranin düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir. Nörograninin çeşitli stres modellerinde azaldığı ve bilişsel fonksiyonları bozduğu (27, 28) bildirilse de Sİ stresinde bildiğimiz kadarıyla nörogranin düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Nörogranin/CaMKII/CREB ve BDNF, sinaptik plastisite ve öğrenme süreçlerinde kritik roller üstlenen bir hücresel sinyalizasyon ağı oluşturur. Nörogranin, kalsiyum-kalmodulin (Ca/CaM) sinyalizasyonunu modüle ederek CaMKII aktivitesini düzenler. Nörograninin kalmodulin bağ-

laması, kalsiyum sinyallerinin amplitüd ve süre açısından hassas kontrolünü sağlayarak sinaptik plastisite için gerekli olan CaMKII'nin aktive olmasını destekler (25). CaMKII, LTP gibi öğrenme ile ilişkili sinaptik mekanizmaları kolaylaştırır (29). Aktive olan CaMKII, CREB fosforilasyonunu tetikleyerek gen ekspresyonunu düzenler. Fosforile CREB, nöronal büyüme ve plastisiteyi destekleyen BDNF gibi öğrenme ve hafızada kritik rol oynayan genlerin transkripsiyonunu artırır (30). BDNF, hem presinaptik hem de postsinaptik düzeyde sinaptik plastisiteyi güçlendirerek öğrenme süreçlerini optimize eder (31). Bu yolak, nörogranin düzeylerindeki değişikliklerin, özellikle kalsiyum-kalmodulin sinyalizasyonunu ve dolaylı olarak CREB/BDNF eksenini etkileyerek öğrenme ve hafıza performansı üzerinde önemli etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır.

Beyin ve sinir sisteminin oksidatif strese duyarlı olduğu bilinmektedir. Artan oksidatif stres mitokondriyal disfonksiyon gibi nedenlerle nöronlara hasar vermektedir (32). Oksidatif stres, çeşitli stres faktörleri kullanılarak nörolojik hastalıklarda kapsamlı olarak incelenmiştir. Stres yaratan durumlar serbest oksijen radikallerinde artışa neden olur ve buna bağlı oksidatif hasar ile birlikte antioksidan savunmalarda azalma nörotoksisitenin oluşmasına katkıda bulunur (32). Rai ve ark. (33) 8 hafta boyunca kısıtlama stresine maruz kalan sıçan beyinde serbest oksijen radikallerinin arttığını ve süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin salınımının azalmasına yol açan bir antioksidan dengesizliği oluştuğunu göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada 28 günlük Sİ stresinin hipokampüste katalaz ve süperoksit dismutaz seviyelerini düşürdüğü ve MDA seviyesini arttırdığı gözlenmiştir (34). Çalışmamızda da benzer şekilde lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeylerinin Sİ stresinde arttığı ve GSH düzeylerinin ise düştüğü gözlenmiştir. Ancak oksidan/antioksidan dengedeki bu bozulmalar öğrenme ve hafıza üzerinde etkili görünmemektedir. Çalışmamızın güçlü yönleri sütten kesme sonrası Sİ oluşturulan ratlarda hipokampus nörogranin düzeylerinin incelendiği ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin yalnızca spektrofotometrik ve ELISA yöntemleri ile değerlendirilmiş olması, daha ileri western blot ya

da immünohistokimyasal gibi tekniklerin kullanılamamış olması sınırlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada sütten kesme sonrası oluşturulan 6 haftalık Sİ, hipokampus sinaptik proteinlerinden BDNF'de azalmaya neden olmakta, oksidatif stresi arttırmaktadır. Ancak öğrenme ve hafıza değerlendirmelerinde ve hipokampus CREB, CaMKII ve nörogranin düzeylerinde değişikliğe neden olmamaktadır. Sİ stresinin bilişsel fonksiyonlardaki rolünü anlayabilmek için yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2019-26259946-02). Bu çalışma; 3-4 Eylül 2021 tarihinde çevrimiçi olarak düzenlenen 7. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

REFERENCES

1. Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, et al. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240439.
2. Alghamdi BS. The Effect of Melatonin and Exercise on Social Isolation-Related Behavioral Changes in Aged Rats. *Front Aging Neurosci*. 2022;8(14):828965.
3. Sandi C, Haller J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(5):290-304.
4. Cacioppo JT, Hawkley LC. Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci*. 2009;13(10):447-54.
5. Mikics É, Guirado R, Umemori J, et al. Social Learning Requires Plasticity Enhanced by Fluoxetine Through Prefrontal Bdnf-TrkB Signaling to Limit Aggression Induced by Post-Weaning Social Isolation. *Neuropsychopharmacol*. 2018; 43: 235-45.
6. Ouchi H, Ono K, Murakami Y, Matsumoto K. Social isolation induces deficit of latent learning performance in mice: a putative animal model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*. 2013;1(238):146-53.
7. Shao Y, Yan G, Xuan Y, et al. Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. *Behav Brain Res*. 2015;1(282):201-8.
8. Biggio F, Mostallino MC, Talani G, et al. Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal plasticity in the hippocampus of male rats. *Neuropharmacology*. 2019;151:45-54.
9. Sun H, Wu H, Liu J, Wen J, Zhu Z, Li H. Prenatal Stress Impairs Spatial Learning and Memory Associated with Lower mRNA Level of the CAMKII and CREB in the Adult Female Rat Hippocampus. *Neurochem Res*. 2017;42(5):1496-503.
10. Khakha N, Khan H, Kaur A, Singh TG. Therapeutic implications of phosphorylation- and dephosphorylation-dependent factors of cAMP-response element-binding protein (CREB) in neurodegeneration. *Pharmacol Rep*. 2023;75(5):1152-65.
11. Li Q, Cheng D, Chen R, et al. Expression of neurogranin in hippocampus of rat offspring exposed to restraint stress and pulsed magnetic fields. *Brain Res*. 2014;2(1570):26-34.
12. Miyakawa T, Yared E, Pak JH, Huang FL, Huang KP, Crawley JN. Neurogranin null mutant mice display performance deficits on spatial learning tasks with anxiety related components. *Hippocampus*. 2001;11(6):763-75.
13. Lieberwirth C, Pan Y, Liu Y, Zhang Z, Wang Z. Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Res*. 2016; 1(1644):127-40.
14. Casini A, Ferrali M, Pampella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *Am J Pathol*. 1986;123: 520-31.
15. Aykac G, Uysal M, Yalan AS, et al. The effects of chronic ethanol injection on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 1985; 36: 71-6.
16. Quan MN, Tian YT, Xu KH, Zhang T, Yang Z. Post weaning social isolation influences spatial cognition, prefrontal cortical synaptic plasticity and hippocampal potassium ion channels in Wistar rats. *Neuroscience*. 2010;169(1):214-22.
17. Okudan N, Belviranlı M. Long-term voluntary exercise prevents post-weaning social isolation-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience*. 2017;30(360):1-8.
18. Keloglan Musuroglu S, Ozturk DM, Sahin L, Cevik OS, Cevik K. Environmental enrichment as a strategy: Attenuates the anxiety and memory impairment in social isolation stress. *Int J Dev Neurosci*. 2022;82(6):499-512.
19. Davari S, D'Costa N, Ramezan R, Mielke JG. Chronic early-life social isolation enhances spatial memory in male and female rats. *Behav Brain Res*. 2023;5(447):114433.
20. Raman S, Asle-Rousta M, Rahnama M. Protective effect of fennel, and its major component trans-anethole against social isolation induced behavioral deficits in rats. *Physiol Int*. 2020;107(1):30-9.
21. Liu N, Wang Y, An AY, Banker C, Qian YH, O'Donnell JM. Single housing-induced effects on cognitive impairment and depression-like behavior in male and female mice involve neuroplasticity-related signaling. *Eur J Neurosci*. 2020;52(1):2694-704.

- 22.** Taherian N, Vaezi G, Neamati A, et al. The dose-dependent neuroprotective effect of norepinephrine in improving memory retrieval in an experimental model of multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull.* 2024;209:110907.
- 23.** Shang M, Zhang J, Shen M, et al. Bright light exposure induces dynamic changes of spatial memory in nocturnal rodents. *Brain Res Bull.* 2021;174:389-99.
- 24.** Huang KP, Huang FL, Jäger T, Li J, Reymann KG, Balschun D. Neurogranin/RC3 enhances long-term potentiation and learning by promoting calcium-mediated signaling. *J Neurosci.* 2004;24(47):10660-9.
- 25.** Pak JH, Huang FL, Li J, et al. Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: a study with knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(21):11232-7.
- 26.** Mons N, Enderlin V, Jaffard R, Higeret P. Selective age-related changes in the PKC-sensitive, calmodulin-binding protein, neurogranin, in the mouse brain. *J Neurochem.* 2001;79(4):859-67.
- 27.** Lalrinawma TSK, Sangma JT, Renthlei Z, Trivedi AK. Restraint stress-induced effects on learning, memory, cognition, and expression of transcripts in different brain regions of mice. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):278.
- 28.** Sivasangari K, Rajan KE. Standardized Bacopa monnieri Extract Ameliorates Learning and Memory Impairments through Synaptic Protein, Neurogranin, Pro-and Mature BDNF Signaling, and HPA Axis in Prenatally Stressed Rat Offspring. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1229.
- 29.** Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(3):169-82.
- 30.** Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(12):850-60.
- 31.** Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res.* 1999;58(1):76-87.
- 32.** Rai AR, Joy T, Poojari M, Pai MM, Massand A, Murlimanju BV. Role of Acorus calamus in preventing depression, anxiety, and oxidative stress in long-term socially isolated rats. *Vet World.* 2023;16(8):1755-64.
- 33.** Rai AR, Madhyastha S, Prabhu LV, Saralaya VV, Sahu SS, Rao G. Resveratrol reverses the restraint stress-induced cognitive dysfunction involving brain antioxidant system in rats. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(1):768-72.
- 34.** Baghaei Naeini F, Hassanpour S, Asghari A. Resveratrol exerts anxiolytic-like effects through anti-inflammatory and antioxidant activities in rats exposed to chronic social isolation. *Behav Brain Res.* 2023;438:114201.

SON 5 YILDA MORBİD OBEZİTE SEBEPLİ SLEEVE GASTREKTOMİ YAPILAN HASTALARIN POST OPERATİF ERKEN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF EARLY POSTOPERATIVE OUTCOMES IN PATIENTS WHO UNDERWENT SLEEVE GASTRECTOMY FOR MORBID OBESITY OVER THE PAST FIVE YEARS

İhsan TÜMKAYA¹, Murat ÇİLEKAR², Sezgin YILMAZ², Murat AKICI², Şule ÇİLEKAR³

¹Kilis Prof. Dr. Alâeddin Yavaşca Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 'Vücuttaki yağ birikiminin sağlığı bozacak boyuta ulaşması' olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde laparoskopik sleeve gastrektomi obezite tedavisinde kullanılan en sık cerrahi yöntemdir ve doğru yönetilmediği zaman beraberinde birçok komplikasyon getirmektedir. Stapler hattından kaçak gelişmesi, kanama ve pulmoner tromboemboli en ciddi erken dönem komplikasyonlar olarak görülmektedir. Biz bu çalışmamızda ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkan komplikasyon oranlarımızı literatür eşliğinde tartışarak araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Genel Cerrahi Kliniği'nde 1 Ocak 2017 ile 1 Mart 2022 tarihleri arasında laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan 335 hasta retrospektif olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Standart laparoskopik sleeve gastrektomi tekniği yapılan tüm hastaların 311 (%92,8)'inde fibrin yapıştırıcı kullanılmıştır. 317 (%94,6) hastaya 5 tane stapler, 18 (%5,4) hastaya 6 tane stapler kullanılmıştır. Postoperatif dönemde 1. aya kadar oluşan komplikasyonlar kayıt altına alınmıştır.

BULGULAR: Araştırmaya yaşları 18 ile 72 arasında değişen, 67'si erkek 268'i kadın hasta olmak üzere 335 hasta dahil edildi. Cerrahi sonrası %2,4 oranında kaçak, %0,6 oranında kanama, %0,6 oranında pulmoner tromboemboli görüldü. Hastalarda kullanılan fibrin yapıştırıcı ve stapler sayısı kaçak açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fibrin yapıştırıcı kullanılmayan hastalarda fibrin yapıştırıcı kullanılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kanama daha yüksekti ($p=0,018$).

SONUÇ: Cerrahi sonrası kaçak, kanama ve pulmoner tromboemboli komplikasyon oranlarımızın literatür çalışmalarıyla uyumlu olduğu görüldü. Kullandığımız fibrin yapıştırıcının kaçak önleme konusundaki etkinliği tartışılmalı olmakla birlikte kanama üzerine etkisi yüksek görülmüştür. Cerrahi tedavi yapılan hastalarda fibrin yapıştırıcının stapler hattından kanamayı etkili bir şekilde önlemesi açısından kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Fibrin yapıştırıcı, Kaçak, Kanama.

ABSTRACT

OBJECTIVE: According to the World Health Organization (WHO), obesity is defined as 'the accumulation of excess fat in the body to a degree that may impair health.' Currently, laparoscopic sleeve gastrectomy is the most commonly performed surgical procedure for obesity treatment and, if not managed properly, may result in various complications. The most serious early postoperative complications include staple line leakage, bleeding, and pulmonary thromboembolism. This study examines the incidence of early postoperative complications in sleeve gastrectomy patients, with a discussion of relevant literature.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study included 335 patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy at the General Surgery Clinic between January 1, 2017, and March 1, 2022. Fibrin sealant was applied in 311 patients (92.8%) who underwent the standard laparoscopic sleeve gastrectomy technique. Five staplers were used in 317 patients (94.6%), while six staplers were used in 18 patients (5.4%). Postoperative complications occurring within the first month were recorded.

RESULTS: This study included 335 patients (67 males, 268 females), aged between 18 and 72 years. Postoperatively, the leak rate was 2.4%, while both the bleeding and pulmonary thromboembolism rates were 0.6%. Neither the use of fibrin sealant nor the number of staplers had a statistically significant effect on leak rates. However, bleeding was significantly higher in patients who did not receive fibrin sealant compared to those who did ($p = 0.018$).

CONCLUSIONS: Our rates of post-surgical leaks, bleeding, and pulmonary thromboembolism were found to be consistent with the existing literature. While the effectiveness of fibrin sealant in preventing leaks remains debatable, its impact on bleeding has been observed to be significant. Fibrin sealant appears to be an effective measure in preventing bleeding from the staple line in patients undergoing surgical treatment.

KEYWORDS: Fibrin sealant, Leak, Bleeding.

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 14.01.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. İhsan TÜMKAYA

Kilis Prof. Dr. Alâeddin Yavaşca Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

E-mail: ihsantumkaya@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1674-9115, 0000-0001-9175-6791, 0000-0003-0213-3758, 0000-0001-6739-0670, 0000-0001-8659-955X

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (15.04.2022/224).

INTRODUCTION

Obesity is defined by the World Health Organization (WHO) as "an accumulation of fat in the body to the extent that it may impair health" (1). To diagnose, treat, and monitor obesity, WHO approved the Body Mass Index (BMI) as the criterion for obesity in 1997. Accordingly, obesity classification by BMI is calculated using the formula $\text{Weight (kg)}/\text{Height(m}^2\text{)}$ (2). Based on BMI, individuals are categorized as overweight between 25-29.9 kg/m², class 1 obese (pre-obese) between 30-34.9 kg/m², class 2 obese between 35-39.9 kg/m², class 3 (morbid) obese between 40-49.9 kg/m², class 4 (super) obese between 50-59.9 kg/m², and class 5 super-super obese (SSO) at 60 kg/m² and above (2). Patients suitable for surgery are those with a BMI of 40 kg/m² and above or those with a BMI above 35 kg/m² along with comorbid health conditions. According to the BMI analysis by the Turkish Statistical Institute (TUIK), the rate of obese individuals aged 15 and above was 19.6% in 2016, which increased to 21.1% in 2019. Gender differentiation shows that in 2019, 24.8% of women were obese and 30.4% were pre-obese, whereas 17.3% of men were obese and 39.7% were pre-obese (3).

Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) has become the most frequently used method among all bariatric procedures due to the preservation of the pylorus avoiding dumping syndrome, reduction in ghrelin levels, no risk of internal herniation, short operation time, ease of learning and performing by the surgeon, and being easily revisable to other surgical procedures. According to the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), the usage rate of LSG among all bariatric procedures increased from 17.8% in 2011 to 61.4% in 2018 (4).

The high frequency of use has also increased the significance of associated complications. Leak from the staple line, bleeding, and pulmonary thromboembolism (PTE) are seen as the most serious early postoperative complications (5).

In this study, we investigated the rates of complications occurring in the early postoperative period alongside literature discussions.

MATERIALS AND METHODS

The study included a retrospective analysis of 335 patients aged between 18 and 70 who underwent LSG from January 2017 to March 2022 at the Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, General Surgery Clinic. The patients were included in the study by reviewing the hospital information system and patient files. Preoperative tests, comorbid diseases, age, sex, BMI, and demographic characteristics of the patients, as well as complications developed during their stay at our general surgery clinic after LSG and within the first month after discharge when they came for control or to the emergency department, were recorded.

Patients whose files could not be found during the screening of electronic and archive files, or those without demographic data, anesthesia, and ward follow-up forms were not included in the study. Patients routinely underwent preoperative upper GI endoscopy at our clinic. At 24:00 on the pre-operative night, 0.4 IU of low molecular weight heparin (LMWH) (Oksapar 4000 anti-Xa IU/0.4 ml) was administered. On the day of surgery, patients were fitted with anti-embolism stockings.

Under general anesthesia, access was gained through a 12 mm trocar inserted above the umbilicus to establish vision. The patient was then placed in the reverse Trendelenburg position. A Nathanson liver retractor (ANKA LABS, REF NO:108) was used from the subxiphoid for retraction of the left lobe of the liver. A total of two 12 mm ports were placed along both mid-clavicular lines. Subsequently, a 5 mm port was placed supero-laterally to the port on the patient's left side. The intraabdominal pressure was set to an average of 15 mmHg.

Starting approximately 4 cm proximal to the pylorus, the greater curvature of the stomach and the omentum, including the fundus, were separated from the spleen using an energy-based vessel-sealing and cutting device (Covidien Ligasure Atlas 10 mm- 20 cm, REF: LS 1020) up to the angle of His. An anesthesiologist inserted a 34 Fr bougie orally, advancing it up to proximal to the pylorus. Then, 5 or 6 60 mm laparos-

copic linear green cartridge thick tissue staples (Echelon, EthiconEndosurgery or EndoGIA, Covidien green 60 mm, 2.5 mm, USA) were used to cut the stomach from the antrum to the angle of sensation under spark plug guidance without tension. Subsequently, fibrin sealant (Tisseel Kit Fibrin Sealant, Baxter®) was applied along the staple line. The resected stomach tissue was removed through the trocar site. A Jackson Pratt drain was placed to view the staple line in the left subdiaphragmatic area, concluding the procedure. Each operation lasted an average of 1 hour. All patients were mobilized at the 8th hour post-surgery. On the 1st postoperative day, all patients drank a diluted contrast solution (Biemexol 350 mg solution) for leak testing under fluoroscopy. Likewise, a dietician determined the nutrition program on the 1st postoperative day. Post-surgery, 0.4-0.6 IU LMWH was continued subcutaneously every 12 hours until discharge. After discharge, patients were prescribed a proton pump inhibitor once daily, ciprofloxacin twice daily, painkillers, and 0.4 IU LMWH every 12 hours for 10 days. Patients were called for a follow-up after 10 days.

Ethical Committee

This study was approved by the Afyonkarahisar health Sciences University Clinical Research Ethics Committee on 15.04.2022/224 with the ethics committee code 2011-KAEK-2.

Statistical Analysis

For categorical variable comparisons between groups, the chi-square test was used. The suitability of continuous variables for normal distribution was checked using visual histograms and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests). The comparison of continuous variables between groups, depending on the presence of a normal distribution, was conducted using either the independent samples t-test or the Mann-Whitney U test. Statistical analyses were performed with SPSS 26.0 (IBM Statistics, New York). Presented p-values are two-tailed, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

RESULTS

Of the 335 patients included in the study, 67 (20%) were male and 268 (80%) were female. The median age of the patients was 35 years. (IQR = 20 years). 87.2% of the patients were classified as morbidly obese, while 12.8% were classified as super obese. Hypertension was present in 46 (13.6%) patients, Diabetes Mellitus in 73 (21.8%), and hypothyroidism in 22 (6.6%). Five staplers were used in 317 (94.6%) patients, and six staplers in 18 (5.4%) patients. All patients underwent laparoscopic surgery, with fibrin sealant applied to 92.8% of them. Leakage was the most common complication in 8 patients (2.4%) (**Table 1**).

Table 1: General Characteristics of the Patients

	(n)	(%)
Gender		
Male	67	20%
Female	268	80%
Body mass index		
Morbidly obese	292	87,2%
Super Obese	43	12,8%
Comorbidities		
Hypertension	46	13,6%
Diabetes Mellitus	73	21,8%
<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	14	4,2%
Coronary Artery Disease	4	1,2%
Hypothyroidism	22	6,6%
Smoking	68	20,3%
Number of Staplers		
5 staplers	317	94,6%
6 staplers	18	5,4%
Use of Tisseel	311	92,8%
Complications		
Leak	8	2,4%
Bleeding	2	0,6%
Pulmonary thromboembolism	2	0,6%

A 0.6% incidence rate of PTE was observed post-LSG. The median age of patients with PTE was 51.5 years. There was no statistically significant difference in the development of PTE concerning age, gender, and smoking status. When grouped according to BMI, the risk of PTE development was higher in super obese patients compared to morbidly obese patients, although not statistically significant (**Table 2**).

A leakage rate of 2.4% was observed in our study. The median age of patients with leakage was 32 years (19). There was no statistically significant difference in leakage development concerning age, gender, and smoking status. Although there was no statistically significant difference in the development of leakage between patients

with 5 or 6 staplers used, leakage was observed in 11.1% of patients using 6 staplers (**Table 3**).

Table 2: General Characteristics of Patients with Pulmonary Thromboembolism.

	Pulmonary Embolism Present (n= 2)	Pulmonary Embolism Absent (n= 333)	P-value
Age (years), median (IQR) (min-max)	51,5 (0) (51-52)	35 (20) (16-71)	0,094
Gender, n (%)			0,478
Male	0	67(100%)	
Female	2 (0,7%)	266 (99,3%)	
BMI Group			0,115
Morbidly obese	1(0,3%)	291(99,7%)	
Super obese	1(2,3%)	42(97,7%)	
Smoking, n (%)			0,474
Yes	0	68(100%)	
No	2 (0,7%)	265(99,3%)	
History of Hypertension			0,135
Yes	1(2,2%)	45(97,8%)	
No	1(0,3%)	288(99,7%)	
History of Diabetes Mellitus			0,332
Yes	1 (1,4%)	72 (98,6%)	
No	1(0,4%)	261(99,6%)	
History of Chronic obstructive lung disease (COPD)			0,767
Yes	0	14 (100%)	
No	2 (0,6%)	319(99,4%)	
History of Coronary artery disease (CAD)			0,876
Yes	0	4 (100%)	
No	2 (0,6%)	329 (99,4%)	
History of Hypothyroidism			0,707
Present	0	22(100%)	
Absent	2 (0,6)	311(99,4%)	
Use of Tisseel			0,694
Yes	2 (0,6%)	309 (99,4)	
No	0	24(100%)	

IQR: InterquartileRange.

Table 3: Characteristics of Patients According to Leak Complications.

	Leak present (n= 8)	Leak absent (n= 327)	P-value
Age (years), median (IQR) (min-max)	32 (19) (19-55)	35 (20) (16-71)	0,647
Gender, n (%)			0,055
Male	4(6%)	63 (94%)	
Female	4 (1,5%)	264 (98,5%)	
Group by Body Mass Index			0,726
Morbidly obese	7 (2,4%)	285 (97,6%)	
Super obese	1(2,3%)	42 (97,7%)	
Smoking, n (%)			0,208
Yes	3 (4,4%)	65 (95,6%)	
No	5 (1,9%)	262 (98,1%)	
History of Hypertension			0,302
Yes	2 (4,3%)	44 (95,7%)	
No	6 (2,1%)	283 (97,9%)	
History of Diabetes Mellitus			0,379
Yes	3 (4,1%)	70 (95,9%)	
No	5 (1,9%)	257 (98,1%)	
History of Chronic obstructive lung disease (COPD)			0,708
Yes	0	14 (100%)	
No	8 (2,5%)	313 (97,5%)	
History of Coronary artery disease (CAD)			0,753
Yes	0	4 (100%)	
No	8 (2,4%)	323 (97,6%)	
History of Hypothyroidism			0,577
Present	0	22(100%)	
Absent	8 (2,6%)	305(97,4%)	
Use of Tisseel			0,548
Yes	8 (2,6%)	303 (97,4%)	
No	0	24(100%)	
Number of Staplers			0,063
5 pcs	6 (1,9%)	311 (98,1%)	
6 pcs	2 (11,1%)	16 (88,9%)	

IQR: InterquartileRange.

A 0.6% incidence rate of bleeding was observed in our study. The median age of patients who experienced bleeding was 45.5 years. There was no statistically significant difference in bleeding development concerning age, gender, and smoking status. Bleeding was observed in 25% of patients with coronary artery disease (p=0.024). No statistical difference was found among other comorbidities. Patients who did not receive Tisseel experienced significantly higher rates of bleeding compared to those who did (p=0.018) (**Table 4**).

Table 4: General Characteristics of Patients with Bleeding

	Bleeding Present (n= 2)	Bleeding Absent (n= 333)	P-value
Age (years), median (IQR) (min-max)	45,5 (0) (44-47)	35 (20) (16-71)	0,241
Gender, n (%)			0,478
Male	0	67 (100%)	
Female	2 (0,7%)	266 (99,3%)	
By body mass index			0,586
Morbidly obese	2 (0,7%)	290 (99,3%)	
Super obese	0	43 (100%)	
Smoking, n (%)			0,208
Yes	0 (4,4%)	68 (100%)	
No	2 (0,7%)	265 (99,3%)	
History of Hypertension			0,135
Yes	1 (2,2%)	45 (97,8%)	
No	1 (0,3%)	288 (99,7%)	
History of Diabetes Mellitus			0,454
Yes	0	73 (100%)	
No	2 (0,8%)	260 (99,2%)	
History of Chronic obstructive lung disease (COPD)			0,767
Yes	0	14 (100%)	
No	2 (0,6%)	319 (99,4%)	
History of Coronary artery disease (CAD)			0,024*
Yes	1 (25%)	3 (75%)	
No	1 (0,3%)	330 (99,7%)	
History of Hypothyroidism			0,707
Present	0	22 (100%)	
Absent	2 (0,6%)	311 (99,4%)	
Use of Tisseel			0,018**
Yes	1 (0,3%)	310 (99,7%)	
No	1 (4,2%)	23 (95,8%)	
Number of Staplers			0,735
5 pcs	2 (0,6%)	315 (99,4%)	
6 pcs	0	18 (100%)	

IQR: Interquartile Range.

*Fisher's Exact Test. ** Pearson Chi-Square

DISCUSSION

According to a report published by the WHO in 2016, Türkiye had the highest obesity prevalence in Europe at a rate of 29.5%. A meta-analysis conducted by the Turkish Cardiology Association in 2018 indicated that the prevalence of obesity was 30% among women and 17% among men (6). Although the distribution of 20% male and 80% female participants in our study was not calculated according to population numbers, it supports the observation that obesity prevalence is higher in women compared to men.

Leaks arising from mechanical reasons associated with the stapler firing device or the stapler itself in LSG operations occur within the first 3 postoperative days, while leaks due to ischemic reasons occur between the 5th and 7th days. Despite various methods being tried to prevent bleeding and leakage from the staple line, the results are confusing, and a standard method has yet to be established (7).

Fibrin sealant functions by mimicking the blood clotting cascade and is produced from human plasma. In addition to its hemostatic property, studies have shown it to be effective in wound healing by facilitating fibroblast migration (7). In a study by Gentileschi et al. (8), the application of fibrin sealant was shown to

be effective in reducing bleeding and leakage. However, a study by Aydın et al. (9) reported that the use of fibrin sealant did not reduce the rate of leakage, increased costs due to its high price, and extended the operation time.

Matteo et al. (10) reported that reinforcing the staple line with fibrin sealant reduced complications of leakage and bleeding. Mario et al.'s (11) study found that while the incidence of bleeding was significantly higher in patients without fibrin sealant (group A vs. group B, $p = 0.03$), there was no statistical significance regarding leakage. In a prospective study by Akıcı et al. (12), where four different staple line reinforcement techniques were applied to the resected stomach patterns of 48 patients undergoing LSG, it was suggested that fibrin sealant might be more effective in preventing leakage compared to other staple line reinforcement methods. The incidence of staple line leakage and bleeding in LSG has been reported as 0.5–3% and 2%, respectively, in the literature (13).

In our study, leakage was observed in 8 patients (2.4%), which is consistent with the literature. Although there was no statistically significant difference in the development of leakage among patients who received fibrin sealant, the occurrence of leaks only in patients who used fibrin sealant suggests that its properties of fibroblast migration and adhesion may not withstand increases in intragastric pressure adequately.

In a study by Piotr et al. (14) investigating the effect of the number of staplers on the incidence of leakage in LSG, the number of staplers used for stomach transection was reported to be an average of 4 (min. 3–max 8). It was suggested that using more staplers could lead to technical errors and potentially increase complications due to the prolonged duration of the surgery. Although there was no statistically significant difference in the incidence of leakage between patients who had 5 staplers used and those who had 6 ($p = 0.063$), leakage was observed in 1.9% of patients with 5 staplers used, while 11.1% of patients with 6 staplers experienced leakage. This suggests that an increased number of staplers might elevate the

risk of leakage, aligning with our observations. In the 8 patients with leakage complications we observed, endoscopic examination revealed that all leaks originated from the staple line in the proximal stomach. Intra-luminal stents were placed and removed within a 6–8-week interval. Consequently, closure of the fistula was observed in all patients. Musella et al. (15) argued that the use of fibrin sealant in patients resulted in less bleeding. In our study, bleeding occurred at a rate of 0.6%, which is consistent with the literature. Bleeding was statistically significantly higher in patients who did not use fibrin sealant compared to those who did ($p = 0.018$). The two patients who bled were identified within the first 24 hours post-operation due to hemorrhagic output from the drain. The hemoglobin value of the patients at 24 hours postoperatively decreased by more than 3 units. Hemostasis was achieved with conservative treatment without the need for diagnostic laparoscopy. Although the effect of fibrin sealant on leaks remains confusing, we believe it to be effective in terms of bleeding. The American Society of Cardiology in the Circulation journal recommends that prophylactic treatment for pulmonary thromboembolism (PTE) in general surgery patients should start with subcutaneous LMWH at 40 mg/day (0.4 IU) 12 hours preoperatively, and continue 12 hours postoperatively to prevent the significant complications of PTE, including pulmonary embolism (16). Stein and colleagues (17) showed that prophylaxis applications in hospitalized surgical patients reduced the incidence of PTE by 30%. Chan et al. (18), in their study of 500 LSG cases, stated that operation duration alone was an independent risk factor for PTE, separate from patients' comorbidities. Sakon et al. (19) considered the operation area, female gender, and age as independent risk factors. In all patients included in our study, prophylactic LMWH was used preoperatively, and its continuation postoperatively was ensured. In our LSG patients, age, gender, comorbid disease, and smoking were not seen as risk factors for the development of PTE. Although not statistically significant, the risk of developing PTE in super obese patients categorized by BMI was proportionally higher (2.3%) compared to morbidly obese patients.

In conclusion, we believe that proper perioperative assessment of patients scheduled for LSG and approaches during the operation can significantly reduce the complications encountered in the postoperative period.

Acknowledgements

I extend my gratitude to my esteemed professor and thesis advisor Assoc. Prof. Dr. Murat ÇİLEKAR, Prof. Dr. Sezgin YILMAZ, Assoc. Prof. Dr. Murat AKICI and Assoc. Prof. Dr. Şule ÇİLEKAR, who have been by my side since the first day I started my residency.

REFERENCES

1. Yücel N. Kilolu ve Obez Kadınlarda Obezite ve Benlik Saygısı İlişkisinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2008:10-2.
2. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity, South Dartmouth (MA): MD Text. com, Inc.; 2000-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/> (01.08.2022).
3. Türkiye-Sağlık-Arastırması-2019, <https://data.tuik.gov.tr/>, Erişim Tarihi:01.08.2022.
4. Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes. *Obes Surg* [Internet]. 2013;23(12):1994–2003.
5. Zafar SN, Felton J, Miller K, Wise ES, Kligman M. Staple Line Treatment and Bleeding After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *JSL J Soc Laparoendosc Surg*. 2018;22(4): e2018.00056.
6. Felsenreich DM, Bichler C, Langer FB, Gachabayov M, Prager G. Sleeve Gastrectomy: Surgical Technique, Outcomes, and Complications. *Surg Technol Int*. 2020;36:63-9.
7. Bellanger DE, Greenway FL. Laparoscopic sleeve gastrectomy: 529 cases without a leak: short-term results and technical considerations. *Obes Surg*. 2011;21:146-50.
8. Aydın T, Aras O, Karip B, et al. Staple Line Reinforcement Methods in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Comparison of Burst Pressures and Leaks. 2015;19(3): e2015.00040.
9. Sertaç U, Kağan K, Effect of fibrin glue or suture on leakage in patients under going laparoscopic sleeve gastrectomy, *Niger J Clin Prac*. 2018;21(9):1209-1212.
10. Matteo U, Simone T, Giovanni C. Riccardo G., Use of fibrin glue in bariatric surgery: analysis of complications after laparoscopic sleeve gastrectomy on 450 consecutive patients, 2021;73(1):305-11.
11. Mario M, Marco M, Paola M, Laparoscopic sleeve gastrectomy: efficacy of fibrin sealant in reducing postoperative bleeding. A randomized controlled trial, 2014;66(3): 197-201.
12. Akıcı M, Çilekar M, Evaluation of Different Stapler Line Strengthening Techniques with Burst Pressures In Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. An Experimental Study. *Annali Italiani Di Chirurgia*. 2020;91:201-6.
13. Banescu B, Balescu I, Copaescu C. Postoperative Bleeding Risk after Sleeve Gastrectomy. A Two Techniques of Stapled Line Reinforcement Comparative Study in 4996 Patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(6): 693-703.
14. Piotr M, Michał W, Michał P, Magdalena P. More stapler firings increase the risk of perioperative morbidity after laparoscopic sleeve gastrectomy, *Video surgery Miniinv*. 2018;13(1):88–94.
15. Musella M, Milone M, Maietta P, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: efficacy of fibrin sealant in reducing postoperative bleeding. A randomized controlled trial. *Updat Surg*. 2014;66(3):197–201.
16. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation*. 2006;114: 42-7.
17. Singh K, Podolsky ER, Um S, Saba S, Saeed I, Aggarwal L, et al. Evaluating the safety and Efficacy of BMI-based preoperative administration of low-molecular-weight heparin in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2012;22:47–51.
18. Chan MM, Hamza N, Ammori BJ. Duration of surgery independently influences risk of venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:88–93.
19. Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, Akaza H. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multicenter, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 2006;4:581–6.

KOLOREKTAL KANSER MORTALİTESİNDEKİ BÖLGESEL FARKLILIKLAR, TÜRKİYE

REGIONAL DIFFERENCES IN COLORECTAL CANCER MORTALITY, TÜRKİYE

Nurhan DOĞAN, İsmet DOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı son on üç yıla ait kolorektal kanser mortalitesindeki eğilimleri coğrafi bölge, yaş ve cinsiyet bakımından incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada kullanılacak veriler Türkiye İstatistik Kurumu ölüm veri tabanından elde edildi. Yaşa göre standartize edilmiş mortalite oranları Dünya standart nüfusu kullanılarak hesaplandı. Kolorektal kanser mortalite trendlerindeki farklılıkların istatistiksel anlamlılığını belirlemek için Joinpoint Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı her bir değişim noktası için yıllık yüzde değişim, ortalama yıllık yüzde değişim ve bunlara ait %95 güven aralıkları hesaplandı.

BULGULAR: Çalışma periyodu boyunca yaklaşık 84.000 kişi kolorektal kanserinden hayatını kaybetmiştir. Bu dönemde Türkiye'de standartlaştırılmış mortalite oranı 100.000 kişiye ortalama 6,6 olarak elde edilmiştir. Joinpoint Regresyon Analizi sonuçlarına göre erkeklerde, periyod boyunca sadece TR1 (İstanbul) bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kadınlarda ise periyod boyunca TR1 ve TR4 (Doğu Marmara) bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar ortaya çıkmıştır. Kadınlarda ise periyod boyunca TR1 ve TR4 (Doğu Marmara) istatistiksel olarak anlamlı düşüş, TRA, TRB ve TRC (Güneydoğu Anadolu) bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar görülmüştür. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde erkeklerde 2009 - 2013 döneminde 45-64, 2009 - 2014 döneminde ise 75-84 yaş gruplarında anlamlı artışlar ortaya çıkarken, kadınlarda en büyük artışın 2009-2014 döneminde 15-44 yaş grubunda olduğu gözlemlendi.

SONUÇ: Çalışma sonuçlarına göre kadınlarda TR2 (Batı Marmara), erkeklerde TR2 ve TR4 bölgelerinde son 4-5 yıl içinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Sağlık hizmetlerinin kullanılabilirliği ve performansının yanı sıra risk faktörlerinin de analiz edilmesi önerilebilir.

ANAHTAR KELİMELE: Joinpoint regresyon analizi, Kolorektal kanser, Mortalite.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to analyze the trends in colorectal cancer mortality for the last thirteen years in terms of geographical regions, age and gender.

MATERIAL AND METHODS: The data used in this study were obtained from the Turkish Statistical Institute mortality database. Age-standardized mortality rates were calculated using the world standard population. Joinpoint Regression Analysis was used to determine the statistical significance of differences in colorectal cancer mortality trends. For each statistically significant change point, annual percent change, average annual percent change, and their 95% confidence intervals were calculated.

RESULTS: Approximately 84,000 people died from colorectal cancer during the study period. The standardized mortality rate in Türkiye during this period was 6.6 per 100,000 population. According to the results of Joinpoint Regression Analysis, in men, statistically significant decreases were observed only in TR1 (Istanbul) region during the period, while statistically significant increases were observed in TRA (Northeastern Anatolia) and TRB (Middle East Anatolia) regions. In females, statistically significant decreases were observed in TR1 and TR4 (Eastern Marmara), while statistically significant increases were observed in TRA, TRB and TRC (Southeastern Anatolia) regions. When analyzed by age groups, significant increases were observed in the 45-64 age group in the 2009 - 2013 period and in the 75-84 age group in the 2009 - 2014 period for males, while the highest increase was observed in the 15-44 age group in the 2009 - 2014 period for females.

CONCLUSIONS: According to the results of the study, significant increases were observed in TR2 (Western Marmara) region for females, TR2 and TR4 for males in the last 4-5 years. It can be recommended to analyze the availability and performance of health services as well as risk factors.

KEYWORDS: Joinpoint regression analysis, Colorectal cancer, Mortality.

Geliş Tarihi / Received: 10.09.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı

E-mail: nurhan.dogan@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-7224-6091, 0000-0001-9251-3564

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) dünya genelinde en sık görülen meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer alan kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. 2022 yılında erkeklerde, yaklaşık 500 bin ölümle üçüncü sırada, kadınlarda ise 404 binden fazla ölüm ile yine üçüncü sırada yer almaktadır. Toplam kanser ölümlerinin erkeklerde %9,2'sini, kadınlarda %9,4'ünü oluşturmaktadır (1). Ülkemizde ölüm nedeni olarak kanser 2022 yılında, dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser kaynaklı ölümler incelendiğinde, %29,4'ünün akciğer, %7,9'unun kolon, %7,8'inin mide kanserinden olduğu görülmektedir. 2022 yılında, Türkiye'de en ölümcül ikinci kanser türü olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur (2).

Dünya Kanser Raporu, küresel nüfus büyüklüğünün artması, yaşlanma ve ekonomi ile birlikte kanser vaka sayısındaki artışın devam edeceğini belirtmiştir (3). Türkiye'de KRK görülme sıklığı hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sıradaki yerini korumaktadır. Sıklığı erkeklerde 24,8/100.000 iken kadınlarda 14,7/100.000'dir. Bir yılda yaklaşık 18.750 kişiye kolorektal kanser teşhisi konulmuştur (4).

Mong ve ark. (5), Kuzey Amerika, Okyanusya ve çoğu Avrupa ülkesi de dahil olmak üzere yirmi dört ülkede kolorektal kanser mortalitesinde azalma olduğunu; ancak Asya, Latin Amerika ve Güney Avrupa'daki bazı ülkelerde KRK mortalitesinde önemli artışlar olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, kolon ve rektum kanseri vakalarının orta ila yüksek insani gelişme indeksine sahip ülkelerde ve genç nüfusta artmaya devam ettiğini belirtmişlerdir.

Kolorektal kanser yükünün 2040 yılına kadar 3,2 milyon yeni vakaya ve 1,6 milyon ölüme yükseleceği ve vakaların çoğunun yüksek veya çok yüksek İnsani Gelişim Endeksi'ne sahip ülkelerde görüleceği tahmin edilmektedir (6).

Ölüm oranları, ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişebilir ve kanserin evresine, tedaviye ve diğer faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Coğrafi eşitsizliklerin bölgelere göre nasıl dağıldığını anlamak, eşitsizliklerin belirgin olduğu hasta gruplarını ve bu nedenle müda-

halelerin nerelere yönlendirilmesi gerektiğini belirleyecektir. Coğrafi farklılıkların karşılaştırılması, eşitsizliklerin altında yatan nedenler hakkında da fikir verebilir. Bu çalışmanın amacı, son 13 yıllık periyod boyunca kolorektal kanser mortalitesindeki değişimleri coğrafi bölge, yaş ve cinsiyet bakımından ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2009 - 2021 yılları arasında Türkiye'de meydana gelen tüm kolorektal kanser ölümleri dikkate alınarak ekolojik bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu, 1931 yılından bu yana Türkiye'de ulusal düzeyde yıllık ölüm kayıtlarını derlemekte ve yayınlamaktadır. 2009 yılı öncesinde sadece il ve ilçe merkezleri ölüm kayıtlarına dahil edilirken, takip eden yıllarda köylerden gelen ölüm listeleri de eklenerek Türkiye'nin tamamı kapsama alınmıştır. Ölüm nedenlerinin sınıflandırılmasında 2009 yılından itibaren Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Onuncu Revizyon (ICD-10) sistemi kullanılmaktadır (7). ICD-10 revizyonundaki C18 (kolonun malign neoplazmi), C19-C21 (rektum ve anüsün malign neoplazmi) kodları kullanılmıştır.

TÜİK'in istatistiklerinin temelini Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ve önceki veriler oluşturmaktadır. Kolorektal kanser ölümlerine ilişkin veriler, ilgili kurumdan resmi dilekçe istenerek elde edilmiş; bilgilerin paylaşımı ve analizi konusunda herhangi bir kısıtlama getirilmemiştir. Yıl ve bölge bazında ölüm verilerine dayalı olarak farklı yaş grupları (<45, 45-54, 55-64, 65-74 ve 75+) için spesifik oranlar hesaplanmıştır.

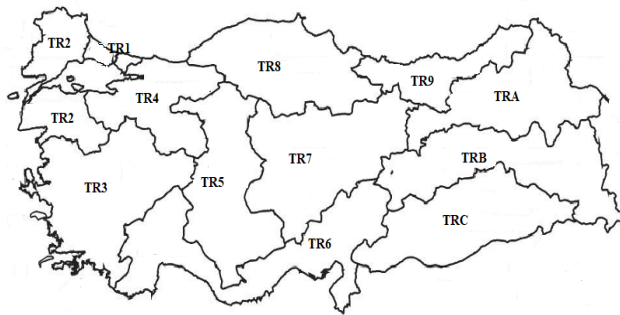
Dünya standart nüfusu referans olarak kullanılarak doğrudan standardizasyon yaklaşımı (Segi tarafından önerilen ve Doll ve ark. tarafından modifiye edilen) ile yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları (YSMO) hesaplandı (8). Oranlar 100.000 kişi başına düşen ölüm sayısı olarak verildir. 0-85 yaş aralığı için yaşa özel ölüm oranları 5 yıllık aralıklarla hesaplandı. Nüfusun yaş yapısındaki değişiklikleri hesaba katan bu yöntem, tarihsel olayların yaş yapısı üzerindeki etkisini ortadan kaldırmakta ve farklı şehirleri veya ulusları karşılaştırmak için kullanılmaktadır.

Etik Kurul

Bu makalede kullanılan veriler Türkiye İstatistik Kurumu resmi sitesinden alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Joinpoint Regression Analysis (JRA) iki değişken arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılan bir istatistiksel modelleme yöntemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda bu yöntem sıklıkla mortalite veya insidans serilerindeki zaman eğilimlerini modellemek için kullanılır. JRA'da değişim noktası "birleşme noktası" olarak tanımlanır ve 2000 yılında Kim ve ark. (9) tarafından bu değişim noktalarını bulmak için Lerman tarafından önerilen Grid Serch yöntemi kullanılmıştır. Analiz minimum değişim noktası ile başlar ve her seferinde değişim noktasının anlamlı olup olmadığı ve modele eklenip eklenmeyeceği test edilir. Değişim noktalarının sayısı Monte Carlo Permütasyon testi ile belirlenir. Elde edilen nihai model, oranın önemli ölçüde değiştiği/değişmediği optimum değişim noktalarını gösterir. İstatistiksel olarak anlamlı her bir değişim noktası için yıllık yüzde değişim (YYD), ortalama yıllık yüzde değişim (OYYD) ve bunların %95 güven aralıkları (GA) hesaplanır. OYYD, tüm kırılma noktalarındaki YYD değerlerinin ortalamasıdır (10, 11). Analizler, ABD Ulusal Kansere Enstitüsü tarafından hazırlanan Joinpoint Regression Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (12). $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması (NUTS): Bölgesel verilerin toplanması ve geliştirilmesi, bölgelerin sosyoekonomik yapısının analiz edilmesi, bölgesel politikaların belirlenmesi ve Avrupa Birliği Bölgesel İstatistik Sistemi ile karşılaştırılabilir bir veri tabanı oluşturulması amacıyla NUTS tanımları oluşturulmuştur (**Şekil 1**).



Şekil 1: NUTS1'de 12 bölge bulunmaktadır

İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması tanımları, bölgesel verilerin toplanması ve geliştirilmesi, bölgelerin sosyoekonomik yapısının analiz edilmesi, bölgesel politikaların oluşturulması ve Avrupa Birliği Bölgesel İstatistik Sistemi ile karşılaştırılabilir bir veri tabanı oluşturulması amacıyla oluşturulmuştur. Şekil 1'de Türkiye'nin 12 bölgesi (TR1-İstanbul; TR2- Batı Marmara; TR3- Ege; TR4- Doğu Marmara; TR5- Batı Anadolu; TR6- Akdeniz; TR7- Orta Anadolu; TR8- Batı Karadeniz; TR9- Doğu Karadeniz; TRA- Kuzeydoğu Anadolu; TRB- Ortadoğu Anadolu; TRC- Güneydoğu Anadolu) gösterilmektedir.

BULGULAR

Türkiye geneli 2009 - 2021 döneminde yaklaşık 84.000 kişi kolorektal kanserinden hayatını kaybetmiştir. Yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı erkeklerde 7,2/100.000 ile 8,9/100.000 arasında kadınlarda ise 4,3/100.000 ile 5,4/100.000 arasında değişmektedir. Coğrafi bölgelere göre hem erkek hem de kadınlar için elde edilen istatistiki sonuçlar **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de verilmiştir. Tablolarda 2009 ve 2021 dönemine ait YSMO'lar ve son beş yıla ait OYYD'ler ile JRA sonuçları yer almaktadır.

Tablo 1: Yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları ve Joinpoint Regresyon Analizi sonuçları, erkek, Türkiye 2009-2021.

	YSMOs		OYYDs		Trend 1		Trend 2	
	2009	2021	2009-2021	2017-2021	Period	YYD	Period	YYD
TR1	12.6	11.1	-1.1*	-2.5*	2009-2015	0.4	2015-2021	-2.5
TR2	8.0	9.3	0.8	-3.8	2009-2015	5.6*	2015-2021	3.8*
TR3	6.7	7.7	0.6	0.6	2009-2021	0.6	-	-
TR4	8.4	9.8	0.7	-2.6	2009-2013	7.7*	2013-2021	2.6*
TR5	9.2	10.0	-0.6	-0.6	2009-2017	2.2*	2017-2021	-1.6
TR6	6.0	6.6	0.9	-1.6	2009-2017	2.2*	2017-2021	-1.6
TR7	6.8	8.0	1.4	-1.3	2009-2014	5.3*	2014-2021	-1.3
TR8	7.1	7.7	0.7	-5.2	2009-2018	3.8*	2018-2021	-7.9
TR9	6.8	7.5	1.0	-3.3	2009-2014	7.3*	2014-2021	-3.3
TRA	4.4	5.4	3.5*	-0.8	2009-2015	8.0*	2015-2021	-0.8
TRB	5.8	6.3	4.1*	-0.1	2009-2015	8.4*	2015-2021	-0.1
TRC	3.9	5.5	2.6	0.4	2009-2013	7.0	2013-2021	0.4

YSMOs: Dünya standart nüfusu kullanılarak yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları;

OYYD: ortalama yıllık yüzde değişim; YYD: yıllık yüzde değişim. *p < 0.05.

Tablo 2: Yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları ve Joinpoint Regresyon Analizi sonuçları, kadın, Türkiye 2009-2021.

	YSMO		OYYD		Trend 1		Trend 2	
	2009	2021	2009-2021	2017-2021	Period	YYD	Period	YYD
TR1	7.6	5.5	-2.7*	2.7*	2009-2021	2.7*	-	-
TR2	5.7	5.5	-0.2	-12.5	2009-2018	6.58*	2018-2021	18.1*
TR3	4.0	4.2	-1.3	-10.3	2009-2016	5.8*	2016-2021	-10.3
TR4	6.2	5.4	-1.8*	-4.1*	2009-2018	-0.7*	2018-2021	-2.6
TR5	4.7	5.2	-0.9	-5.1*	2009-2015	3.6*	2015-2021	-5.1*
TR6	3.7	3.5	-0.9	-4.5*	2009-2018	0.9	2018-2021	-6.2*
TR7	3.8	5.3	0.4	-6.2*	2009-2016	5.3*	2016-2021	-6.2*
TR8	3.8	4.5	0.9	-4.6	2009-2014	9.0*	2014-2021	-4.6*
TR9	4.0	4.8	1.0	1.0	2009-2021	1.0	-	-
TRA	2.9	3.7	3.8*	-6.9*	2009-2016	12.2*	2016-2021	-6.9*
TRB	2.9	4.2	3.6*	0.8	2009-2015	6.6*	2015-2021	0.8
TRC	2.5	3.3	2.2*	-2.6*	2009-2018	4.7*	2018-2021	-5.0*

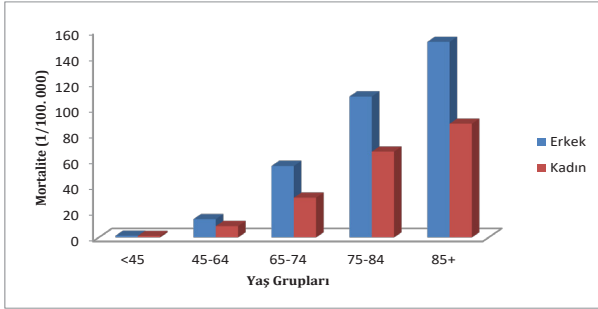
YSMO: Dünya standart nüfusu kullanılarak yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları;

OYYD: ortalama yıllık yüzde değişim; YYD: yıllık yüzde değişim, *p < 0.05.

Coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde erkeklerde, periyod boyunca sadece TR1 (İstanbul) bölgesinde her yıl ortalama %1,1'lik istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiş iken TRA (Kuzeydoğu Anadolu) (OYYD=%3,5) ve TRB (Ortadoğu Anadolu) (OYYD=%4,1) bölgelerin de istatistiksel olarak anlamlı artışlar ortaya çıkmıştır (**Tablo 1**). JRA sonucuna göre son yıllarda TR2 ve TR4 bölgeleri hariç diğer bölgelerde anlamlı olmasa da düşüşler ortaya çıkmıştır.

Kadınlarda ise periyod boyunca TR1 ve TR4 istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken iken TRA (OYYD=%3,8) TRB (OYYD=%3,6) ve TRC (OYYD=%2,2) bölgelerin de istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü (**Tablo 1**). JRA sonucuna göre son beş yılda TR2 bölgesinde anlamlı artış gözlenirken diğer bölgelerde anlamlı düşüşler ortaya çıkmıştır. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, erkeklerde tüm yaş grup-

larında yaşa özel mortalite oranı kadınlardan oldukça yüksektir (**Şekil 2**). Erkeklerde periyod boyunca 45-64 ve 75-84 yaş gruplarında anlamlı artışlar gözlenirken kadınlarda en büyük artışın 15-44 yaş grubunda 2009 - 2014 döneminde olduğu gözlemlendi. Kadınlarda, 2014 yılından sonraki dönemlerde tüm yaş gruplarında azalma olmuş en büyük ve anlamlı azalma 85+ yaş grubunda görülmüştür. Erkeklerde ise anlamsız da olsa tüm yaş gruplarında 2013 yılından sonraki yıllarda azalma meydana gelmiştir (**Tablo 3**).



Şekil 2: Türkiye'de kadın ve erkeklerde yaş gruplarına göre kolorektal kanser yaşa özel ortalama ölüm oranları, 2009-2021.

Tablo 3: Cinsiyet ve yaş gruplarına göre Joinpoint Regresyon Analizi sonuçları, 2009-2021.

	OYYD(%95 GA) (2009-2021)	Trend 1		Trend 2	
		Periyod	YD(%95 GA)	Periyod	YD (%95 GA)
Erkek					
15-44	-1,9 (-6,8;3,3) (p=0,476)	2009-2019	1,2 (-0,7;3,1) (p=0,192)	2019-2021	-15,7 (-40,7;19,9) (p=0,297)
45-64	1,6 (0,2;3,0) (p=0,026)	2009-2013	6,1 (1,9;10,4) (p=0,010)	2013-2021	-0,6 (-1,9;0,7) (p=0,329)
65-74	1,1 (-0,1;2,3) (p=0,075)	2009-2014	4,4 (1,6;7,2) (p=0,006)	2014-2021	-1,2 (-2,7;0,3) (p=0,105)
75-84	2,0 (0,9;3,0) (p<0,001)	2009-2014	6,4 (4,0;8,8) (p<0,001)	2014-2021	-1,1 (-2,4;0,2) (p=0,094)
85+	1,9 (-1,0;5,0) (p=0,197)	2009-2016	7,5 (3,6;11,6) (p=0,002)	2016-2021	-5,4 (-11,3;0,9) (p=0,083)
Kadın					
15-44	2,4 (0,6;4,3) (p=0,009)	2009-2014	7,6 (3,4;11,9) (p=0,003)	2014-2021	-1,1 (-3,3;1,1) (p=0,282)
45-64	0,5 (-0,3;1,3) (p=0,225)	2009-2016	3,9 (2,9;4,9) (p<0,001)	2016-2021	-4,8 (-5,7;-2,4) (p=0,001)
65-74	-0,8 (-1,9;0,3) (p=0,163)	2009-2016	2,5 (1,0;4,0) (p=0,004)	2016-2021	-5,3 (-7,6;-2,8) (p=0,001)
75-84	0,2 (-1,4;1,9) (p=0,793)	2009-2015	4,6 (1,8;7,6) (p=0,005)	2015-2021	-6,6 (-1,3;-3,4) (p=0,009)
85+	0,8 (-1,2;2,8) (p=0,457)	2009-2018	3,5 (2,0;5,1) (p=0,001)	2018-2021	-7,1 (-14,5;1,0) (p=0,077)

OYYD: ortalama yıllık yüzde değişim; YD: yıllık yüzde değişim, *p < 0,05.

TARTIŞMA

Bu çalışmada kullanılan veriler Türkiye'deki kolorektal kanserine ilişkin en güncel bölgesel bilgilerdir. Türkiye'deki 12 bölgeyi içeren kolorektal kanserine ilişkin ölüm verileri sunulmaktadır. 2000'den 2013'e kadar her iki cinsiyetteki coğrafi bölgelere göre yaşa standardize edilmiş kolorektal kanser ölüm oranlarındaki zamansal eğilimleri 2009 – 2021 ve son beş yıl olmak üzere iki zaman aralığı için oranların

coğrafi kalıplarındaki değişimi analiz edildi. Çalışma, kolorektal kanser mortalitesinde önemli bölgesel farklılıkların olduğunu gösterdi.

Türkiye'de, kolorektal kanserinden dolayı erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı periyod boyunca TR1 bölgesinde anlamlı düşüş, TRA ve TRB bölgelerinde anlamlı artışlar diğer bölgelerde ise stabil olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde kadınlarda TR1 ve TR4 bölgelerinde anlamlı düşüş; TRA, TRB ve TRC bölgelerinde ise anlamlı artışlar, diğer bölgelerde ise stabil bir durum olduğu ortaya çıktı. Ancak son beş yılı dikkate aldığımızda erkeklerde tüm bölgelerde kadınlarda ise TR1 bölgesi hariç diğer bölgelerde düşüş gözlemlendi.

Kolorektal kanser'den ölümlerin önlenmesi tedavilerin uygulanabilmesi için erken teşhis önemlidir. Erken teşhis ise kaliteli ve etkili tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilecektir. 2004 yılında, Avrupa Birliği hibe fonları ile 11 ilde AB standartlarına uygun Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) faaliyete başlamıştır (13). Türkiye'de 2014 yılından sonraki dönemde kolorektal kanser mortalite oranlarının azalması ve stabilize olması (hem erkeklerde hem de kadınlarda) temel olarak daha sağlıklı bir yaşam tarzına yönelik değişikliklerin yanı sıra nüfus temelli eğitimin ve ulusal kanser tarama programının başlatılması nedeniyle olabilir. TR1 bölgesinde (İstanbul) periyod boyunca her iki cinsiyette düşüşün nedeni eğitim ve taramaların bu bölgede daha dikkatli yapılmasından kaynaklanabilir.

JRA sonucuna göre son yıllarda Türkiye'de (Tablo 1 ve Tablo 2, Trend 2), erkeklerde TR2 ve TR4 bölgeleri, kadınlarda ise TR2 bölgesi hariç tüm bölgelerde ölüm oranlarının azaldığı görüldü. Bu durum çoğu Avrupa ülkesi ile benzerlik göstermektedir (5, 14). Kolorektal kanser kanserinden ölüm oranları, Latin Amerika, Karayipler, Asya ve Güney Avrupa'daki bazı ülkeler dışında dünyanın çoğu yerinde azalmıştır. Ölüm oranındaki azalmalar muhtemelen erken teşhis hizmetlerine daha iyi erişilebilirlik ve hastalığın prognozunu iyileştirebilecek daha gelişmiş tedaviler sayesinde (5). Ancak bazı düşük gelirli bölgelerde tedavi seçeneklerine ve yardımcı tedaviye çoğu zaman erişilemiyor. Awedew ve ark.'nın

(15) yaptıkları çalışmalarında 2010 - 2019 yılları arasında, Afrika'da Kolorektal kanserin insidans vakalarının ve ölüm oranlarının arttığını bunun da morbidite, mortalite ve ekonomik maliyet açısından önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Tedavi seçenekleri ve erişilebilirlikteki iyileştirmeler, özellikle giderek artan kolorektal kanser yüküyle karşı karşıya olan düşük ve orta gelirli ülkelerde hayati önem taşımaktadır (16).

Türkiye'de erkeklerde yaşa özel mortalite oranı tüm yaş gruplarında kadınlardan daha yüksektir. Özellikle 65-74 ve 85+ yaş grubunda neredeyse iki katına çıkmıştır (**Şekil 2**). Ölüm oranının azaldığı ülkelerde, azalmalar her yaştan kadın ve 65 yaşından genç erkekler için daha önemli olmuştur. Avrupa Birliği üyesi 27 ülkenin çoğunda özellikle tarama katılımının arttığı ve sağlık hizmetlerine erişimin iyileştiği ülkelerde kolorektal kanser ölümlerinde azalma meydana gelmiştir (17).

Tanı anındaki hastalığın evresi, etkili tedaviye zamanında erişimden dolayı yüksek gelirli ülkelerde kanserden hayatta kalma oranı artmaya devam etmektedir (16). Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre tüm bölgelerde erkeklerde mortalite oranı kadınlardan daha yüksektir. Çin'de erkeklerde ve kentsel kesimlerde mortalite oranları artmaya devam etmektedir (18). Bu nedenle kolorektal kanserin önlenmesi ve kontrolünün güçlendirilmesi, hedefe yönelik müdahalelerin gerçekleştirilmesi ve özellikle kentsel alanlarda ve erkekler arasında tarama, erken teşhis ve tedaviyi teşvik etmek önemlidir.

Araghi ve ark. (19), kolon ve rektum kanserinden kaynaklanan toplam ölümlerin 2035 yılına kadar sırasıyla %60,0 ve %71,5 oranında artmasının beklendiğini gösterdi. Kolorektal kanser yükünün 2040 yılına kadar 3,2 milyon yeni vakaya ve 1,6 milyon ölüme yükseleceği tahmin edilmektedir. Vakaların çoğunun yüksek veya çok yüksek insani gelişme indeksine sahip ülkelerde görüleceği öngörülmektedir (6).

Kolorektal kanserin görülme sıklığı ve etkisi, sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek, risk faktörlerinden kaçınmak ve tarama yoluyla erken teşhis uygulamak gibi birincil önleme stratejileri uygulanarak önemli ölçüde azaltılabilir.

Ulusal çapta sorunların ortaya konması, mevcut imkânlar ölçüsünde ulusal tarama programının geliştirilmesi ve bölgesel farklılıkların göz önünde bulundurularak ülke genelinde uygulanabilmesi çok önemlidir. Ayrıca "neden bazı bölgelerde ölüm oranı düşerken bazı bölgelerde artmaya devam ediyor" gibi soruların yanıtını verebilmek için sağlık hizmetlerinin kullanılabilirliği ve performansının yanı sıra risk faktörlerinin de analiz edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, tüm dünyada kabul görmüş olan kanser kontrol basamaklarının etkin şekilde uygulanabilmesi için ülke verileri, sosyo-kültürel özellikler, insan kaynakları ve mali kaynaklar açısından tek tek ele alınarak değerlendirilmeli, yapılacakların önceliklendirilmesi yapılmalı ve en önemlisi tüm uygulayıcıların katılımı ile genel kabul görmüş bir ulusal program oluşturulmalıdır.

Bu çalışmanın sonuçları, mevcut en son ölüm verilerinin dahil edilmesi ve bir zaman dilimindeki ölüm eğilimlerindeki değişiklikleri tespit etmek için uygun istatistiksel yöntemlerin kullanılmasıyla güçlendirilmiştir. Joinpoint Regresyon Analizi, kolorektal kanser mortalite eğilimlerinin değiştiği zaman noktalarının belirlenmesine kullanıldı. Bu, değişim noktalarının nedenine ilişkin hipotezlerin yapılmasına olanak tanıdı. Bu da yerel sağlık politikası yapıcılarının etkilemiş olabilecek yerel faktörleri tespit etmelerine ve buna göre hareket etmelerine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of inGAdence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for cliniGAans. 2024;74(3):229-63.
2. TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri, haber bülteni. Erişim: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Death-and-Causes-of-Death-Statistics-2022-49679>.
3. Wild CP, Weiderpass BW, Stewart (Eds.), World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2020.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2018. Ankara, 2022. Erişim: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf

5. Wong MC, Huang J, Lok V, et al. Differences in inGAdence and mortality trends of colorectal cancer worldwide based on sex, age, and anatomic location. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(5):955-66.
6. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: InGAdence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2):338-44.
7. World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision, 2nd ed., World Health Organization, 2004.
8. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age Standardization of Rates: a New WHO Standard; vol 10. Geneva World Heal Organ; 2001:9.
9. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51.
10. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med*. 2009;28(29):3670-82.
11. Kim HJ, Luo J, Chen HS, et al. Improved confidence interval for average annual percent change in trend analysis. *Stat Med*. 2017;36(19):3059-74.
12. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program, Version 5.0.2 - May 2023; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. Erişim: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Kanser Kontrol Programı. Erişim: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari>
14. Cayuela L, Rodríguez-Domínguez S, Giráldez Á, Cayuela A. Regional differences in colorectal cancer mortality trends, Spain (1980-2018). *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(8):570-5.
15. Awedew AF, Asefa Z, Belay WB. Burden and trend of colorectal cancer in 54 countries of Africa 2010-2019: a systematic examination for Global Burden of Disease. *BMC Gastroenterology*. 2022;22(1): 204.
16. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer inGAdence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
17. Ouakrim DA, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *Bmj*. 2015;351:1-10.
18. Zhang JG, Liu Y, Chen Q, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in 2017 and the time-trend from 2010 to 2017 in Henan province, China: a population-based registry study. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(16):878.
19. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International Journal of Cancer*. 2019;144(12):2992-3000.

RADYOMİK ÖZELLİK TABANLI MAKİNE ÖĞRENİMİ İLE MENİNGİOMALARIN PREOPERATİF DERECELENDİRİLMESİ: BİR AUTOML ÇALIŞMASI

RADIOMICS FEATURE-BASED MACHINE LEARNING FOR PREOPERATIVE GRADING OF MENINGIOMAS: A STUDY USING AUTOML

Emin DEMİREL, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: En yaygın primer intrakranial neoplazmlardan biri menenjiomlardır. Bu tümörlerin ameliyat öncesi doğru sınıflandırılması, hastaları uygun şekilde yönetmede ve tedaviye karar vermede çok önemlidir. Bu güncel çalışmada, açık kaynaklı yazılım kullanarak grade I ve grade II hastaları tahmin etmek için radyomik özellik temelli makine öğrenme modeli geliştirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Meningioma -SEG-CLASS açık kaynaklı veri seti, 2010 ve 2019 yılları arasında cerrahi rezeksiyon geçiren 96 tedavi edilmemiş hastadan toplanmıştır. Segmentasyon verisi açık kaynak olarak paylaşılan tümörlerin radyomik özellikleri çıkartıldı. Otomatik makine öğrenimi algoritmalarımızı geliştirmek için AutoGluon AutoML platformu kullanıldı.

BULGULAR: Gerekli özellik seçimi işlemleri sonrasında geliştirilen AutoGluon AutoML makine öğrenme modellerinde, ансамbl L2 modeli göre en iyi performans gösterdi. Bu sonuçlar, test setinde 0,8205 AUC ve 0,8000 F1 skoru ile kabul edilebilir olup, modelin iyi bir genelleme yeteneğine işaret ediyor.

SONUÇ: Bu araştırma, çeşitli MRG dizilerinden radyomik özelliklerin çıkarılması, geleneksel radyolojik testlerden daha iyi bir şekilde menenjiomların derecelendirilmesine yardımcı olabilir. Bu, invaziv olmayan preoperatif tümör tahminini kolaylaştırarak daha iyi cerrahi planlama ve yönetimi sağlar.

ANAHTAR KELİMELE: Menenjiom, Makine Öğrenmesi, MRG.

ABSTRACT

OBJECTIVE: One of the most common primary intracranial neoplasms is meningiomas. Correct preoperative classification of these tumors is crucial for appropriate management of patients and treatment decisions. In this current study, we aimed to develop a radiomic feature-based machine learning model to predict grade I and grade II patients using open source software.

MATERIAL AND METHODS: Meningioma-SEG-CLASS open source dataset was collected from 96 untreated patients who underwent surgical resection between 2010 and 2019. Radiomic features of tumors were extracted from segmentation data shared as open source. AutoGluon AutoML platform was used to develop our automated machine learning algorithms.

RESULTS: AutoGluon AutoML machine learning models developed after necessary feature selection processes showed the best performance compared to the ensemble L2 model. These results are acceptable with 0.8205 AUC and 0.8000 F1 score on the test set, indicating good generalization ability of the model.

CONCLUSIONS: This study suggests that extraction of radiomic features from various MR sequences may help grade meningiomas better than traditional radiologic tests. This facilitates non-invasive preoperative tumor prediction, enabling better surgical planning and management.

KEYWORDS: Meningioma, Machine Learning, MRI.

Geliş Tarihi / Received: 07.11.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Emin DEMİREL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: dremindemirel@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0675-3893, 0000-0001-5345-1735

Etik Kurul/Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (01.11.2024/9-338).

INTRODUCTION

Meningiomas are one of the most common primary intracranial neoplasms of the CNS. These tumors, classified into three different grades according to the WHO classification, exhibit great variability both in clinical course and treatment strategies (1). Grade I meningiomas are generally benign and have a good prognosis following surgical resection, while grade II and III tumors are more aggressive with higher risks of recurrence and mortality (2). Accurate classification of meningioma pre-operatively is thus of significant importance in developing appropriate treatment plans and effectively managing patients.

Histopathological examination of tissue specimens obtained after surgical resection is the gold standard for the final grading of meningiomas (3). However, preoperative determination of the tumor grade, before an invasive treatment like surgery, would have considerable benefits for the clinician in designing therapy and for the patient in obtaining information about their disease. In this regard, the contribution of non-invasive imaging modalities has been long researched.

Because of its multiplanar imaging ability and soft-tissue contrast, magnetic resonance imaging has become the gold standard in the assessment of intracranial pathologies. Conventional MRI sequences are often used to diagnose and locate meningiomas, but they usually cannot accurately assess tumor grade (4). Recent magnetic resonance imaging (MRI) advances in techniques and the development of image analysis tools provide more comprehensive insights into tumor biology.

Radiomics is an advanced imaging analysis method that extracts high-dimensional quantitative features from medical images and correlates these features with clinical outcomes (5). This strategy offers vital information on tumor heterogeneity and microenvironment by characterizing quantitatively picture features that are not visible to the human eye (6). Radiomics analysis includes many features of tumor shape, intensity, texture, and wavelet features. Various combinations of these characteristics are referred to as "radiomics signatures," which indicate tumor biology (7).

In recent years, radiomics technique has drawn great interest in predicting the grade of meningioma preoperatively. Park et al. (8), demonstrated that radiomics features extracted from contrast-enhanced T1-weighted MRI images maintained a high accuracy in distinguishing grade I from grade II/III meningiomas. Similarly, Coroller et al. (9) demonstrated that radiomics characteristics obtained from multiparametric MRI were superior to conventional radiologic assessment for meningioma grading. Our work is trying to establish a predictive model for Grade I and Grade II meningioma patients based on segmentation radiomics feature extraction, feature selection, and machine learning using open-source software.

MATERIAL AND METHOD

Patient Selection

"Segmentation and Classification of Grade I and II Meningiomas from Magnetic Resonance Imaging: An Open Annotated Dataset (Meningioma-SEG-CLASS) open-source dataset was used (10). The dataset included 96 consecutive untreated patients with intracranial meningiomas who were treated with surgical resection between 2010 and 2019. All patients had available preoperative T1, T1 postcontrast, and T2-FLAIR MR images and underwent partial or complete resection of pathologically confirmed grade I or grade II meningiomas. Meningioma grade was confirmed according to the classification guidelines defined in the 2016 WHO Health Organization criteria. The dataset also included clinical information, grade, subtype, type of surgery, tumor location, and atypical features. Meningioma labels on T1-CE and T2-FLAIR images and segmentation data were retrieved using the TCIA system (11). All patients in the TCIA system were anonymized, and the necessary ethics committee approval was obtained for the reference study. All patients in the dataset were included in the study.

Extraction of Radiomics Features

The Pyradiomics library is a powerful tool that is widely used for the extraction of radiomic features from medical imaging data. This library plays an important role in the analysis of image-based features, particularly in cancer research and diagnosis. In our work, we extracted

several features using pyradiomics and prepared these features for further analysis. First, we extracted shape, original, logarithmic (log 3 and log 5) and wavelet features from the image data. Shape features describe the geometric structure and size of tumors, whereas the original features contain the basic intensity information of the image. Logarithmic and wavelet features allow us to analyze the fine details and different frequency components in the image. In particular, wavelet transforms help us better understand tumor heterogeneity by capturing information at different scales in the image (5).

Feature Selection and Machine Learning

Feature extraction was followed by normalization of the data. More specifically, normalization is one crucial step in making the features comparable at different scales. This step is particularly necessary to improve the performance of machine learning models by preventing some features from being given higher weights than others in the process of learning (12). We split our dataset in a ratio of 8:2 for training and test sets, respectively, for model development and evaluation. It's one of the common ways to evaluate a model's generalization ability. The training set is used for learning, and the test set is used for evaluation of the model on an independent dataset.

We used a mutual-information-based approach to feature selection. Mutual information is a metric defining the amount of dependence existing between two variables; in this setting, it allows selecting features that share most information with the target variable. This may improve model performance while keeping its complexity low (13). In the last stage, we developed a number of machine-learning models using the AutoGluon AutoML platform. AutoGluon automates model selection, hyperparameter tuning, and model combination to speed up the process of developing high-performance models easily (14). The models developed using AutoGluon involve combinations of different algorithms. With the ensemble learning techniques applied, we developed a model set that would cover the weakness of individual models and

enhance overall performance. Ensemble models generally have higher accuracy and better generalization ability. We found the most successful model and compared its performance metrics, including the area under the curve (AUC), F1 score, sensitivity, and specificity.

Ethical Committee

Ethical committee approval for the study was obtained from the Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Non-Intervention Scientific Research Ethics Committee with the decision dated 01.11.2024 and numbered 2024/9-338.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were expressed as mean $\pm$ standard deviation if the variables were continuous and normally distributed, and as median values if the variables were continuous and not normally distributed. Two level variables were compared with non-normally distributed continuous variables by using the Mann-Whitney U test. The chi-square analysis/Fisher's exact test was used for the analysis of categorical variables' associations. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used for the evaluation of the discrimination capability of models. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

RESULTS

We analyzed the demographic data of patients with Grade I and Grade II meningiomas included in our study. In terms of age, the mean age of Grade I meningioma patients was 52.76 ± 12.80 years, while the mean age of Grade II meningioma patients was 59.98 ± 14.66 years ($p=0.0112$). The proportion of females was 83.3% ($n=45$), and 14.8% ($n=8$) of Grade I patients were men. Among Grade II patients, the proportion of women ($n=21$, 48.8%) and men ($n=22$, 51.2%) was found ($p=0.0005$). When histological subtypes were analyzed, the meningothelial subtype (87.0%, $n=47$) was the most common subtype in patients with Grade I meningioma. In addition, secretory (9.3%, $n=5$), psammoma-

tous (1.9%, n=1), and fibrous (1.9%, n=1) subtypes were detected. In Grade II meningiomas, atypical subtype was found in 90.7% (n=39), chordoid subtype in 7.0% (n=3), and mixed subtype in 2.3% (n=1). Significant differences were also observed in tumor localization. Grade I meningiomas were most commonly localized in the middle cranial fossa (48.1%, n=26), but also in other regions, such as the posterior cranial fossa (20.4%, n=11), falx and parasagittal regions (14.8%, n=8), anterior cranial fossa (7.4%, n=4), convexity (5.6%, n=3), and lateral ventricle (3.7%, n=2). The convexity was the most common site of localization in Grade II meningiomas (41.9%, n=18). This was followed by the middle cranial fossa (30.2%, n=13), falx and parasagittal regions (20.9%, n=9), anterior cranial fossa (4.7%, n=2), and posterior cranial fossa (2.3%, n=1) ($p=0.0001$). In the feature selection phase, four features were selected for the final model log-sigma-5-0-mm-3D_gldm_GrayLevelNonUniformity,original_shape_Maximum2DDiameterRow, wavelet-HLL_glrIm_ShortRunLowGrayLevelEmphasis,log-sigma-3-0-mm-3D_gldm_GrayLevelNonUniformity log-sigma-3-0-mm3D_glszm_HighGray-level zone emphasis were the selected features. The most successful model is the ensembl L2 weighted model. AUC: 0.9923, F1 Score: 0.9296, Sensitivity:0.9429, Specificity: 0.9268. In the test group, the AUC was 0.8205, F1 Score was 0.8000, sensitivity was 1.0000, and specificity was 0.7692. The results for the training and test groups are presented in **Table 1** and **Figure 1**, respectively.

Table 1: Results of auto-gluon machine learning ensembl L2 weighted model

	AUC	Score	Sensitivity	Specificity
Train	0.9923	0.9296	0.9429	0.9268
Test	0.8205	0.8000	1.0000	0.7692

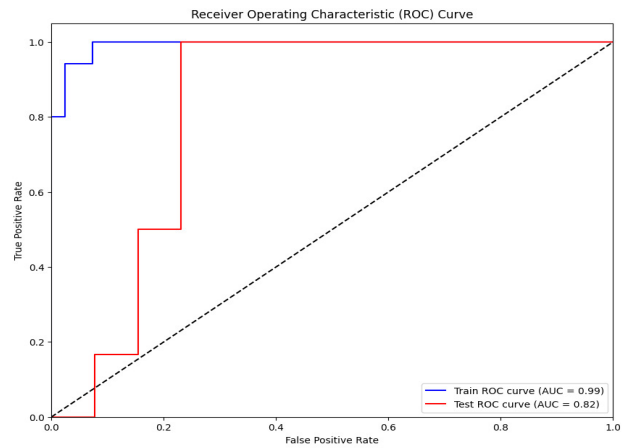


Figure 1: Receiving Operating Curve (ROC) curve of auto-gluon machine learning ensembl L2 weighted model

DISCUSSION

Our study used the open-source Meningioma-SEG-CLASS dataset (10) to investigate the potential of radiomic features and automated machine learning in the preoperative differentiation of Grade I and Grade II meningiomas. Our findings show that the selected radiomic features, the AutoGluon platform (14), and the ensembl L2 weighted model have shown promising results in the classification of these tumors. This approach has the potential to optimize surgical planning and patient management by allowing preoperative prediction of tumor grade in a noninvasive manner.

One of the most important findings of our study was the high performance of our model on the training set (AUC: 0.9923, F1 Score: 0.9296). This is a combination of the selected radiomics features and AutoGluon's automatic hyperparameter optimization and model selection process (14) is effective in distinguishing between Grade I and Grade II meningiomas. In particular, our mutual information-based feature selection method (13) may have contributed to this high performance by selecting the most informative features while reducing model complexity. The performance on the test set (AUC: 0.8205, F1 Score: 0.8000) indicated that the generalization ability of the model was acceptable. In future studies, the generalization ability of the model to real-world data can be more accurately assessed using larger and more diverse datasets and different validation coefficients.

The selected radiomic features (log-sigma-5-0-mm-3D_gldm_GrayLevelNonUniformity, original_shape_Maximum2DDiameterRow, wavelet-HLL_glrIm_ShortRun LowGrayLevel Emphasis,log-sigma-3-0-mm-3D_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis) reflect the textural and morphological differences between Grade I and Grade II meningiomas. The GrayLevelNonUniformity obtained from the gray-level distribution matrix (GLDM) measures tumor heterogeneity, with higher values indicating a more heterogeneous tumor (7). Since Grade II meningiomas usually have a more heterogeneous structure than Grade I (3), it is expected that this feature would be selected. Similarly, Maximum2DDiameterRow reflects tumor size and Grade II meningiomas can often reach larger sizes (15). Features derived from wavelet trans-

forms help capture subtle textural differences by analyzing different frequency components of the image (16). Logarithmic transformations, however, allow features to be closer to a normal distribution. It can increase the performance of machine learning algorithms by providing (17).

In the literature, there is growing interest in the use of radiomic features in the preoperative grading of meningiomas (8, 9). These studies support our findings. These studies have shown that radiomic features extracted from different MRI sequences may perform better than conventional radiologic assessments for meningioma grading. However, most of these studies used different imaging protocols, feature extraction methods, and machine learning algorithms. Therefore, it is difficult to directly compare the results of the different studies. Moreover, conducting larger multicenter studies would increase the usability of the radiomic approach in clinical practice. This study utilized open-source software and automated machine-learning methods. This approach increases the reproducibility of the study and allows other researchers to test similar models using their own datasets. Furthermore, advanced AutoML platforms such as AutoGluon have automated model selection and optimization processes, enabling a more efficient and comprehensive analysis (14).

Our study had some limitations. First, the dataset was relatively small. This may limit the generalization ability of the model. Second, we analyzed only grade I and II meningiomas. Studies including Grade III meningiomas are important to evaluate the validity of the radiomic approach for all grades. Third, only MRI was used in our study. Integrating other imaging modalities (e.g., CT and PET) and clinical data (e.g., age, sex, and symptoms) may further improve the performance of the model. Finally, radiomic features may be sensitive to imaging parameters (e.g. as magnetic field strength and slice thickness).

In conclusion, our study demonstrated that radiomic features and automated machine learning are potential tools for the preoperative discrimination of Grade I and Grade II meningiomas. Future studies should address the aforemen-

tioned limitations and further improve the performance of the model to increase its usability in clinical practice. In this way, the preoperative grading of meningiomas can be performed more accurately, surgical planning can be optimized, and more appropriate treatment strategies can be developed for patients.

REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
2. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-91.
3. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(12):1455-65.
4. Watts J, Box G, Galvin A, et al. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2014;5(1):113-22.
5. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-6.
6. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006.
7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016;278(2):563-77.
8. Park YW, Oh J, You SC, et al. Radiomics and machine learning may accurately predict the grade and histological subtype in meningiomas using conventional and diffusion tensor imaging. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4068-76.
9. Coroller TP, Bi WL, Huynh E, et al. Radiographic prediction of meningioma grade by semantic and radiomic features. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187908.
10. Vasantachart A, Cao Y, Shen Z, et al, W. Segmentation and Classification of Grade I and II Meningiomas from Magnetic Resonance Imaging: An Open Annotated Dataset (Meningioma-SEG-CLASS) (Version 1) The Cancer Imaging Archive. 2024;51(3):2334-44.
11. Clark K, Vendt B, Smith K, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging.* 2013;26(6):1045-57.
12. Demircioğlu A. The effect of feature normalization methods in radiomics. *Insights Imaging.* 2024;15(1):2.

- 13.** Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2005;27(8):1226-38.
- 14.** Erickson N, Mueller J, Shirkov A, et al. Autogluontabular: Robust and accurate automl for structured data. *arXiv preprint arXiv:200306505*. access date: 13.03.2020.
- 15.** Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1250-6.
- 16.** Unser M. Texture classification and segmentation using wavelet frames. *IEEE Transactions on Image Processing*. 1995;4(11):1549-60.
- 17.** Feng C, Wang H, Lu N, et al. Log-transformation and its implications for data analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(2):105-9.

NADİR GÖRÜLEN BİR VAKA: POSTPARTUM ANJİOPATİ

A RARE CASE: POSTPARTUM ANGIOPATHY

Fatma Ebru ALGÜL¹, Yüksel KABLAN¹, Zercan KALI²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

²Özel Gözde Akademi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

ÖZET

Postpartum anjiopati (PPA) doğumdan sonraki ilk 1 ay içerisinde meydana gelen büyük, orta ve küçük arter geçici vazospazmına bağlı gelişen klinik tablodur. Genellikle ani başlayan, saniyeler içerisinde şiddeti artan özellikle baş ağrısı, nöbet ve/veya fokal nörolojik defisit ile karakterize olur. Biz de literatürde nadir görülen bir postpartum anjiopati vakasını sunmayı planladık. Preeklampsi tanılı, sezaryanla 29. haftada ilk doğumu gerçekleştiren 26 yaş hastanın operasyondan 2 gün sonra baş ağrısı, görme bulanıklığı ve sol bacakta kuvvet kaybı şikayeti gelişmiş. Nörolojik muayenede sol alt ekstremité proksimal kas kuvveti 4/5, ayak plantar fleksiyonu ve dorsal fleksiyon kas kuvveti 1/5 tespit edildi. Kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sağ parietookipital kortekste, sağ frontal beyaz cevherde, sol frontoparietal parasagittal korteks ve korpus kallosumda difüzyon kısıtlanması gösteren dağınık ve değişken boyutta odaklar izlendi. 15 gün sonra çekilen kontrol kranial MR-MR anjiyografi görüntülemesinde 15 gün önce kranial MR'da izlenen her iki serebral hemisferde difüzyon kısıtlanması ile karakterize multifokal odaklarda sitotoksik paternin yerini vazojenik ödem paternine bıraktığı izlendi. Ayrıca arteriyel kontrast dolumunun 15 gün önceki MR'a göre bariz artış gösterdiği izlendi. Bu durum multifokal iskeminin geçici vazospazma bağlı olduğunu düşündürdü ve hastaya postpartum anjiopati tanısı konuldu. Çıkış nörolojik muayenesi tamamen doğal hale gelmişti. PPA nadir görülen ve agresif seyredebilen bir antitedir. Genellikle kendini sınırlayan ve sekelsiz düzelen bir kliniğinin olmasına rağmen kalıcı hasar gelişen ve ölümlle sonuçlanan vakalar da bulunmaktadır. Hasta sonuçlarını iyileştirmek için altta yatan patofizyolojik mekanizmaların ve tedavi protokollerinin net bir şekilde aydınlatılması- na ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Postpartum anjiopati, Vazospazm, Preeklampsi.

ABSTRACT

Postpartum angiopathy (PPA) is a clinical picture that develops due to transient vasospasm of large, medium, and small arteries within the first month after birth. It is usually characterized by sudden onset, increasing severity within seconds, mainly headache, seizure, and/or focal neurological deficit. We also planned to present a rare case of postpartum angiopathy in the literature. A 26-year-old patient diagnosed with preeclampsia, who gave birth for the first time at week 29 by cesarean section, developed headache, blurred vision, and loss of strength in the left leg two days after the operation. In the neurological examination, the left lower extremity proximal muscle strength was 4/5, and the foot plantar flexion and dorsal flexion muscle strength was 1/5. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed diffuse and variable-sized foci with diffusion restriction in the right parietooccipital cortex, right frontal white matter, left frontoparietal parasagittal cortex, and corpus callosum. In control cranial MR-MR angiography taken 15 days later, it was observed that the cytotoxic pattern was replaced by the vasogenic edema pattern in multifocal foci characterized by diffusion restriction in both cerebral hemispheres observed on cranial MR 15 days ago. In addition, it was observed that the arterial contrast filling showed a significant increase compared to the MRI 15 days ago. This suggested that multifocal ischemia was due to transient vasospasm, and the patient was diagnosed with postpartum angiopathy. The discharge neurological examination had become entirely natural. PPA is a rare and aggressive entity. Although it produces a self-limiting and resolving clinic without sequelae, some cases develop permanent damage and result in death. A straightforward elucidation of the underlying pathophysiological mechanisms and treatment protocols is needed to improve patient outcomes.

KEYWORDS: Postpartum angiopathy, Vasospasm, Preeclampsia.

Geliş Tarihi / Received: 19.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ebru ALGÜL

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

E-mail: ebruyl86@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0318-7571, 0000-0002-5581-2968, 0000-0002-7128-7550

GİRİŞ

Gebelik esnasında ve postpartum dönemde gelişen santral sinir sistemi komplikasyonları başağrısından serebral iskemide ya da hemorajiye kadar değişebilmektedir. Gebelik döneminde meydana gelen hiperkoagülopati ve hemodinamik değişiklikler inmeye yatkınlığı arttırmaktadır (1). Postpartum dönemde de risk devam etmekte olup; antepartum döneme göre oldukça yüksek devam eder. İnmelerin yaklaşık %87'sinin iskemik ve %13'ünün hemorajik (2) olduğu genel inmeden farklı olarak, intraserebral kanama ve subarahnoid kanama dahil olmak üzere maternal inmelerin %66'ı kadarı hemorajiktir (3).

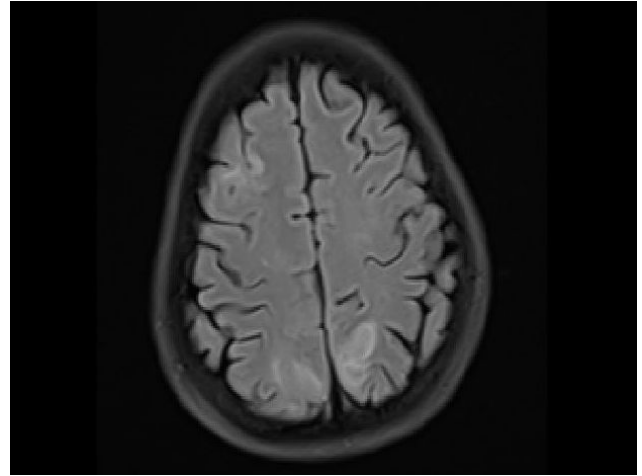
Preeklamps ve eklamps, gebelikle ilişkili inmeler için en önemli risk faktörleridir ve maternal inmelerin %25-57'sini oluşturur (4). Preeklampside küçük, orta ve büyük arter vasospazmı gelişir. Eğer doğum sonrası 1. ayda meydana gelmişse postpartum anjiyopati (PPA) ismini alır (1). PPA vakaları doğum sonrası kadınlarda yaklaşık %7-9 sıklığında görülür (5). 1 haftadan 1 aya kadar olan herhangi bir sürede ortaya çıkabilir. Genellikle ani başlayan, saniyeler içerisinde şiddeti artan özellikte başağrısı, nöbet ve/veya fokal nörolojik defisit ile karakterize olur (6). Temel olarak vazospazm, beyin ödemi ve vaskülit benzeri özellikler gösteren ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Genellikle ilk 3 ay içerisinde spontan olarak düzelmesi beklenir (7).

PPA'nın genellikle postpartum dönemde oluşan vazokonstriktör maruziyeti ve cerrahi prosedürler nedeni ile tetiklendiği raporlansa da literatürdeki mevcut vaka raporlarında açıklanmayan ek tetikleyiciler de olabilir (6). PPA görüntülemesinde serebral damarlarda eş zamanlı dilatasyon ve daralma ile giden, 3 ay içerisinde tamamen düzelen 'boncuk dizisi' görünümü tespit edilir. Son zamanlarda PPA'nın tek bir hastalıktan ziyade serebral damarların geri dönüşümlü vazokonstriksiyonunun eşlik ettiği çoklu bozukluklar olarak düşünülmesi gerektiği tartışılmaktadır. Literatürde PPA'nın görüntüleme özellikleri, tedavi seçenekleri ve prognozuyla ilgili çok az bilgi bulunmaktadır (8).

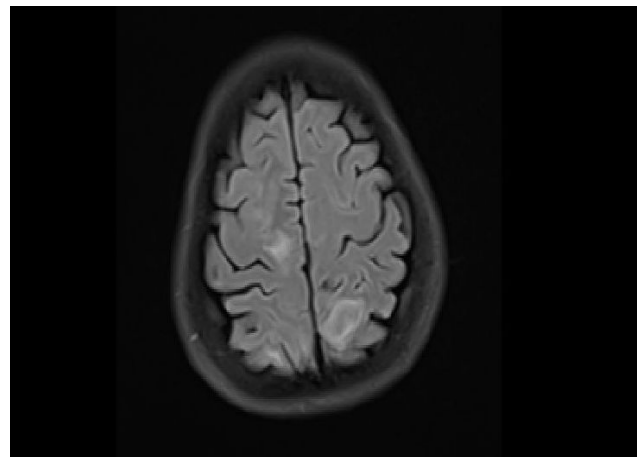
Biz de literatürde nadir görüldüğünü bildiğimiz bir postpartum anjiyopati vakası sunmak istedik.

OLGU

Preeklamps tanılı, sezaryanla 29. Haftada ilk doğumu gerçekleştirilen 26 yaş hastanın operasyon sonrası 2. gün başağrısı, bulanık görme ve sol bacakta kuvvetsizlik şikayeti gelişmiş. Özgeçmişinde bilinen bir hastalık veya travma öyküsü yoktu. Kullandığı bilinen bir ilaç yoktu. Nörolojik muayenede bilinç açık, koopere, oryente, kranial alan muayenesi doğal, motor muayenede sol alt ekstremitede proksimal kas kuvveti 4/5, ayak plantar flexiyonu ve dorsal fleksiyon 1/5 kas kuvvetindeydi. Derin tendon refleksleri sol alt ekstremitede diğerlerine göre daha canlı tespit edildi. Duyu muayenesinde yüzeysel duyu normal, sol alt ekstremitede pozisyon duysusu bozuk ve vibrasyon süresi kısa tespit edildi. Taban cildi refleksi sağda flexör, solda yanıtsız olarak bulundu. Kranial MR'da sağ paryetookspital kortekste, sağ frontal beyaz cevherde, sol frontoparietal parasagittal korteks ve korpus kallosumda difüzyon kısıtlanması gösteren, T2 flair kesitlerde hiperintens, dağınık ve değişken boyutta odaklar izlendi (Şekil 1, 2).

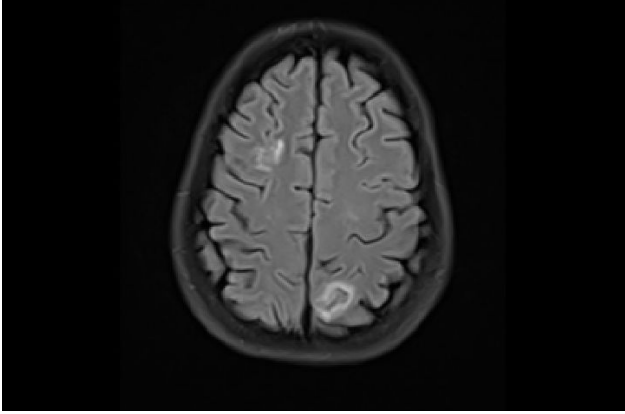


Şekil 1: Kranial T2 Flair axial kesit

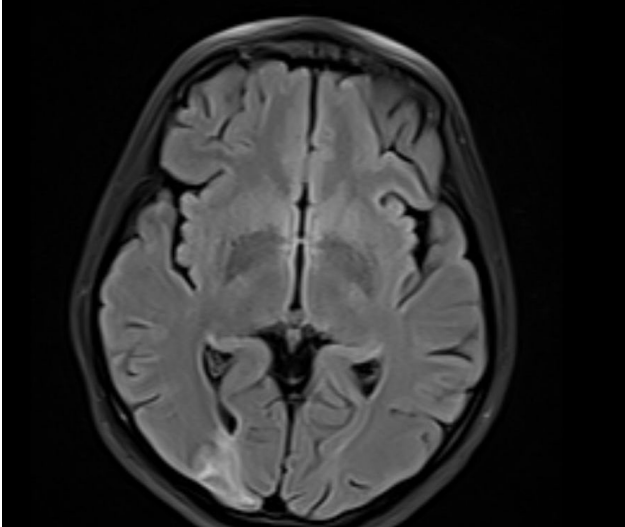


Şekil 2: Kranial T2 Flair axial kesit

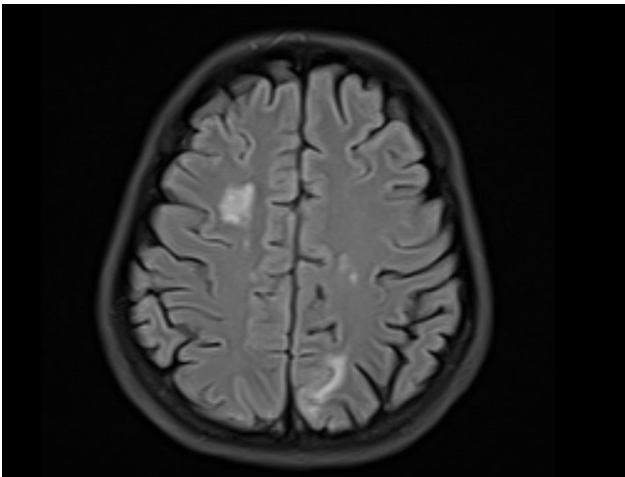
MR venografi normal tespit edildi. 15 gün sonra çekilen kontrol kranial MR-MR anjiyografi görüntülemesinde 15 gün önce kranial MR'da izlenen her iki serebral hemisferde difüzyon kısıtlanması ile karakterize multifokal odaklarda sitotoksik paternin yerini vazojenik ödem paternine bıraktığı, lezyon boyutlarında küçülme olduğu izlendi (**Şekil 3, 4, 5**). Ayrıca arteriyel kontrast dolumunun 15 gün önceki MR'a göre bariz artış gösterdiği izlendi.



Şekil 3: Kranial T2 Flair axial kesit (kontrol)



Şekil 4: Kranial T2 Flair axial kesit (kontrol)



Şekil 5: Kranial T2 Flair axial kesit (kontrol)

Bu durum multifokal iskeminin geçici vazospazma bağlı olduğunu düşündürdü ve hastaya postpartum anjiyopati tanısı konuldu. Tedavisine nimodipin ve antiagregan tedavi eklenerek poliklinik kontrolüne alındı. Çıkış nörolojik muayenesi tamamen doğal hale gelmişti. Hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Postpartum serebral anjiyopati tanısı postpartum dönemde gelişen baş ağrısı, baş ağrısından birkaç gün sonra gelişen nörolojik defisit ve mental durum değişiklikleri ile konulur (9, 10). Vakaların yaklaşık yarısında iskemik lezyonlar raporlanmış olup, %35'inde özellikle subarachnoid kanama olmak üzere serebral hemoraji tespit edilmiştir (11). İskemik lezyonların yaklaşık %6,8'inde kalıcı hasar olduğu raporlanmıştır. Görüntüleme çalışmalarında genellikle başlangıç sonrası 12 hafta içerisinde düzelen, intrakranial vasküler yapılar ile sınırlı olan multifokal alanlar bulunmaktadır (7).

Song ve ark. (7) tarafından yapılmış bir metaanaliz çalışmasında PPA tanısı olan hastaların ortalama yaşı 30-51 arası bulunmuştur. PPA tanısı MR anjiyografide reversible vazokonstriksiyonun gösterilmesi ile konulmuştur. Bizim vakamızda da demografik ve radyolojik özellikler literatür ile uyumlu bulunmuştur. PPA tablosu genellikle kendi kendini sınırlar ve hastalarda tama yakın düzelme izlenir (12). Bunun yanı sıra ilerlemiş anne yaşı, kalıcı nörolojik defisit ve ölüm gibi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuş (13) ve yine PPA'yı tetikleyen travma, cerrahi gibi bir öykü ya da akut nörolojik semptom olarak afazi, ihmal ya da apraksiden birinin varlığı kalıcı nörolojik defisit ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (7). Bizim vakamızda bahsedilen risk faktörleri mevcut olmayıp, postpartum dönemde gelişen nörolojik defistte tam düzelme izlendi.

PPA ile ilgili ilişkisi kesinleşmiş fenotipik ve genetik herhangi bir anormallik henüz tespit edilememiştir. Hastalar beyinde yer kaplayıcı lezyon varlığından bağımsız sistemik hipertansiyon ile başvuruabilirler. Gebelikte ve lohusalık döneminde gelişen hipertansiyonun beyinde sabit bir kan akışını sürdürebilmek için serebral arteriyollerin kan basıncına uyum sağlama mekanizması olan serebral otonöregülasyonun bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir.

(14). Ek olarak peri-partum dönemde sempatomimetik ya da vazoaaktif tedavi kullanılması da ilişkili bulunmuştur (15). PPA'yı tetiklediği düşünülen temel ilaçlar nazal dekonjestanların ait olduğu sempatomimetik grup ilaçlardır (11). Yapılan başka bir metaanalizi çalışmasında ise en çok antidepresan grubu ilaçlar suçlanmıştır (7).

Doğum sonrasında meydana gelen hormonal değişimin arter duvarlarında yeniden şekillenmeye neden olan kalıcı vazospazmı tetiklediği, bu durumun da vasküler bağ doku dengesinde yaşanan değişiklik nedeni ile olduğu düşünülmektedir (16). Hayvan modellerinde yapılan histopatolojik çalışmalar hamilelik esnasında kollajen ve elastin içeriğinde bir azalma olduğunu, bu durumun da doğuma yakın bir zamanda normalleşen geçici bir esneme kaybına neden olduğunu göstermiştir (17). Bütün vakalarda ortak olan klinik olarak baş ağrısı ile yansıtılan vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyonun geçici bir inflamasyonla karakterize olduğu düşünülmektedir. PPA öyküsü olan kadınların beyin otopsi örneklerinde enfarktüs bölgelerinin yakınındaki intraparaklinal arteriyollerde ve kılcal damarlarında belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (16). Alternatif olarak bilinmeyen genetik bir yatkınlığın, gebelik sonrası değişen fizyoloji veya vazoaaktif medikal tedavi ile ilişkili çevre ile ilgili bir aşırı duyarlılığa yol açarak serebral dolaşımda dağılmış olan alfa adrenerjik reseptörler yoluyla serebral vazokonstriksiyona neden olabileceği de düşünülmektedir (18).

PPA tedavisinde kalsiyum kanal blokör grubu içerisinde özellikle nimodipin, yüksek-doz kortikosteroid, nöbet profilaksisi için antiepileptik ve osmoterapinin kullanıldığı bilinmektedir. Literatürde 21 günlük nimodipin tedavisi sonrası MR anjiyografi bulguları geri dönüşlü olan vakalar bulunmaktadır (14). Nimodipinin ani ve şiddetli baş ağrısı ataklarını önlediği gösterilmiştir. Fakat gebelik esnasında bu ilaçları kullanırken plasenta kan akışını azaltıcı potansiyel yan etkileri nedeni ile dikkatli olunmalıdır. Birçok yazar nimodipinin iyi tolere edildiğini iddia etmektedir (19). Bizim vakamızda da nimodipin tedavisi ile 3. haftada hem radyolojik hem de klinik olarak düzelme izlenmesi literatürdeki bilgileri destekler nitelikte idi.

Sonuç olarak PPA nadir görülen ve agresif seyredebilen bir antitedir. Her ne kadar kendini sınırlayan ve sekelsiz düzelen bir klinik meydana getirmese de, kalıcı hasar gelişen ve ölümlerle sonuçlanan vakalar da bulunmaktadır. Hasta sonuçlarını iyileştirmek için altta yatan patofizyolojik mekanizmaların ve tedavi protokollerinin net bir şekilde aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Biz de tedavi ile iyi seyir gösteren bir postpartum anjiyopati vakasını literatüre katkı amacı ile sunmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocritical Care*. 2005;3(1):91–97.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;20;137(12):1–426.
3. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2017;12(7):687–97.
4. Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, et al. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol [Internet]*. 2011;18(6):819–25.
5. Anzola GP, Brighenti R, Cobelli M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in puerperium: A prospective study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;15(375):130–6.
6. Singhal AB, Koroshetz WJ, Caplan LR. Cerebral vasoconstriction syndromes. In: Bogousslavsky J ed. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University, 2001;114–23.
7. Song TJ, Lee KH, Li H, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(9):3519–29.
8. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):34–44.
9. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F, et al. Postpartum cerebral angiopathy. Reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds. *European Neurology*. 1989;29(2):102–5.
10. Chik Y, Hoesch RE, Lazaridis C, et al. A case of postpartum cerebral angiopathy with subarachnoid hemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(9):512–6.

- 11.** Fugate JE, Wijdicks EF, Parisi JE, et al. Fulminant postpartum cerebral vasoconstriction syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69(1):111-7.
- 12.** Geraghty JJ, Hoch DB, Robert ME, et al. Fatal puerperal cerebral vasospasm and stroke in a young woman. *Neurology.* 1991;41(7):1145-7.
- 13.** Calado S, Vale-Santos J, Lima C, et al. Postpartum cerebral angiopathy: Vasospasm, vasculitis or both? *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):340-1.
- 14.** Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
- 15.** Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(1):67-77.
- 16.** Ursell MR, Marras CL, Farb R, et al. Recurrent intracranial hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy: Implications for management. *Stroke.* 1998;29(9):1995-8.
- 17.** Hull AD, Long DM, Longo LD, et al. Pregnancy-induced changes in ovine cerebral arteries. *Am J Physiol.* 1992;262(1):137-43.
- 18.** Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(1):67-77.
- 19.** Camargo EC, Feske SK, Singhal AB. Stroke in pregnancy: an update. *Neurol. Clin.* 2019;37(1):131-48.

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE SEMEN MİKROBİYOM DİSBIYOZU

SEMEN MICROBIOME DYSBIOSIS IN MALE INFERTILITY

Hatice Nur ŞEFLEK¹, Fatma Zehra ERBAYRAM¹, Semih TOKAK²

¹KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

²KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

³KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

İnfertilite, önemli bir sağlık sorunudur ve dünya çapında giderek artmaktadır. Her iki partnerin de ilk çocuk sahibi olma yaşının ileri yaşlara kayması ve yaşam tarzındaki değişiklikler, infertilite insidansının artışına katkıda bulunmuştur. Çiftlerde infertilite durumunun %50'si erkek infertilitesine bağlıdır. İn vitro çalışmalar, bakterilerin sperm fonksiyonunu olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Bakterilerin; hareketli spermilerin aglütinasyonu, apoptoz indüksiyonu, immobilizasyon faktörlerinin üretimi ve akrozom reaksiyonunun bozulması da dahil olmak üzere, sperm fonksiyonunu etkileyen birçok mekanizmada önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur. Azoospermik hastalarda biyolojik çeşitlilikte de genel bir azalma olduğu gösterilmiştir. Kültüre dayalı çalışmalar ile, semen örneklerinde geniş bir bakteri spektrumu saptanmış, bununla beraber semen mikrobiyomunun sperm fonksiyonu ve infertilite üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar çelişkili olmaya devam etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda semende birkaç bakteri türü erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmiştir. *Anaerococcus* varlığı ile düşük sperm kalitesi, *Prevotella* varlığı ile anormal sperm hareketliliği, *Lactobacillus* varlığıyla normal sperm morfolojisinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yeni nesil dizileme (NGS) tekniklerinin kullanılması, insan mikrobiyomunun daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve disbiyozun insan sağlığını etkilediği kanıtlanmıştır. Yakın zamana kadar infertil erkeklerdeki mikrobiyom çalışmalarının birçoğu polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tabanlı ya da kültür yöntemine dayalı çalışmalar iken seminal mikrobiyomun infertilite üzerindeki etkisini karakterize etmek için yeni nesil dizileme tekniklerini kullanan sınırlı sayıda yayınlanmış veri bulunmaktadır. Bu derlemede amaç, infertil erkeklerin semendeki bakteri kompozisyonunu, yeni nesil dizileme teknikleriyle araştıran güncel çalışmalara odaklanarak mikrobiyota ile semen kalitesi arasındaki ilişkinin kapsamlı analizine katkıda bulunmaktır. Bu konuda yapılacak çalışmalar, seminal mikrobiyotanın infertil erkeklerdeki rolünün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELEER: Erkek infertilitesi, Semen, Metagenomik, Mikrobiyota, NGS.

ABSTRACT

Infertility is a significant health issue that is increasing globally. The shift in the age at which both partners have their first child to older ages, combined with lifestyle changes, has contributed to the rise in infertility rates. Approximately 50% of infertility cases in couples are attributed to male infertility. In vitro studies have shown that bacteria can negatively affect sperm function. Bacteria play a crucial role in various mechanisms that influence sperm function, including the agglutination of motile sperm, induction of apoptosis, production of immobilization factors, and disruption of the acrosome response. A general decrease in biodiversity has also been demonstrated in azoospermic patients. Culture-based studies have identified a wide range of bacteria in semen samples, but evidence regarding the effects of the semen microbiome on sperm function and infertility remains inconclusive. Previous studies have linked certain types of bacteria in semen to male infertility. It has been reported that the presence of *Anaerococcus* is associated with low sperm quality, the presence of *Prevotella* with abnormal sperm motility, and the presence of *Lactobacillus* with normal sperm morphology. The use of next-generation sequencing (NGS) techniques has provided a better understanding of the human microbiome and has shown that dysbiosis (microbial imbalance) affects human health. Until recently, most microbiome studies in infertile men were based on polymerase chain reaction (PCR) or culture-based methods. However, limited published data have used next-generation sequencing techniques to characterize the effect of the seminal microbiome on infertility. This review aims to contribute to the comprehensive analysis of the relationship between the microbiota and semen quality by focusing on recent studies that investigate the bacterial composition in the semen of infertile men using next-generation sequencing techniques. Future studies on this topic will enhance our understanding of the role of the seminal microbiota in male infertility.

KEYWORDS: Male infertility, Semen, Metagenomics, Microbiota, NGS.

Geliş Tarihi / Received: 31.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 14.10.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Hatice Nur ŞEFLEK

KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: haticenur.seflek@karatay.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2969-2322, 0000-0002-9305-4782, 0000-0003-2239-0014

GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalamama olarak tanımlanır (1). İnfertilite, çiftlerin ~%8-12'sini etkileyerek dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2). Yaşam tarzındaki değişiklikler ve her iki partnerin de ilk çocuk sahibi olma yaşının ileri yaşlara kayması, dünya çapında infertilite insidansının dramatik artışına katkıda bulunmuştur (3). Erkeğe bağlı infertilite, vakalarını %50'sini oluşturur ve potansiyel nedenleri arasında prostatit, epididimit gibi ürogenital sistem enfeksiyonları yer alır (4, 5).

İn vitro çalışmalar bakterilerin; hareketli spermelerin aglütinasyonu, apoptoz indüksiyonu, immobilizasyon faktörlerinin üretimi ve akrozom reaksiyonunun bozulması da dahil olmak üzere sperm fonksiyonunun etkilendiği mekanizmalarda önemli etkileri olduğunu ortaya çıkarmış olmakla birlikte, klinik ortamda ürogenital sistem enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımını destekleyen ampirik kanıtlar tartışmalıdır. Bu tür patojenlerin in vivo semen parametrelerinde anormalliklere neden olup olmadığı veya tedavinin semen parametrelerinde ve üreme potansiyelinde iyileşme ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. İnfertil erkeklerde görülen lökositospermi, yüksek reaktif oksijen türleri (ROS)'nin neden olduğu DNA hasarı ile bağlantılı olup, spermde meydana gelen DNA hasarı ise infertilite ile ilişkilendirilmiştir (6 - 16).

İnsan mikrobiyotası; bakteriler, mantarlar, virüsler, mayalar, arkeler ve protistleri içerir. Bu mikroorganizmaların toplu genetik içeriği "mikrobiyom" olarak bilinir (17). Klinik örneklerde aerob ve anaerob bakterileri saptamak için rutin kültür yöntemlerinin yanında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi de kullanılır (18). Bakterileri tanımlamak için bakteri genomunun 16S rRNA gen bölgesini kullanan yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin ortaya çıkışı, insan mikrobiyomunun daha doğru tanımlanmasını sağlamış ve bu yeni teknikle daha önce saptanamayan patojenler keşfedilmiştir (19 - 21). 2005 yılında, NGS teknolojilerinin geliştirilmesi ve mikrobiyom analizlerinde 16S rRNA gen dizilemesinin kullanımının başlaması ile birlikte bakteri DNA dizilemesinin büyük ölçüde doğrulanmasına olanak sağlanmış ve analizden önce bakterileri

kültürden izole etme ihtiyacı ortadan kalkmıştır. 2008 yılında, ABD'de NIH Ortak Fon İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP) kurulmuş ve beş farklı vücut bölgesindeki (burun pasajları, ağız boşluğu, cilt, gastrointestinal ve ürogenital sistem) habitatlardan elde edilen mikrobiyal topluluklar karakterize edilmiştir (17, 22). Eş zamanlı olarak, Avrupa'da uluslararası mikrobiyom konsorsiyumu, insan bağırsak mikroorganizmalarının genleri ile sağlık ve hastalık arasındaki ilişkileri saptamak amacıyla "İnsan Bağırsak Sisteminin Metagenomikleri (Meta-HIT)" adını verdikleri bir proje başlatılmıştır (17).

Sağlığı korumak ve hastalıklardan kaçınmak için konakçı ve yerleşik mikroorganizmalar arasında simbiyotik bir ilişki gereklidir ve bu ilişkideki bir dengesizlik, disbiyotik bir duruma neden olabilir. Bu disbiyotik durumların bakteriyel vajinozis gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel vajinozis; düşük pH'lı, *Lactobacillus*'un baskın olduğu bir topluluğa sahip "sağlıklı" bir durumdan, daha yüksek pH'lı daha çeşitli bir mikrobiyal topluluğa geçiş ile karakterizedir. Bununla birlikte, simbiyoz ve disbiyoz arasındaki ve bunun tersi arasındaki geçişler öngörülemez süreçlerdir ve nedenleri henüz anlaşılamamıştır (17). Vajinal mikrobiyom üzerine yapılan araştırmalar sonucunda 100'den fazla bakteri türü tanımlanmış ve bunun hamilelik, erken doğum, infertilite, jinekolojik kanser üzerindeki etkisi incelenmiştir (23 - 27). Vajinal mikrobiyom üzerine birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, semen mikrobiyomu hakkında mevcut bilgi azdır ve daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (28).

Bu derlemede PubMed'de 2010 - 2022 yılları arasında İngilizce olarak yayınlanan indeksli makaleler "erkek infertilitesi ve mikrobiyota", "erkek infertilitesi ve metagenomik", "erkek üreme sistemi mikrobiyomu", "semen mikrobiyomu" anahtar kelimeleri kullanılarak incelenmiştir.

Bu derlemedeki amaç; insan semeninde bulunan bakteri tür ve toplulukları, bakteriyospermi prevalansı ve erkek infertilitesi ile ilişkisi, bakteri türleri ve semen kalitesi arasındaki ilişki, seminal mikrobiyomun üreme sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili güncel durumu özetlemektir. Özellikle, NGS teknikleri ile çalışılmış, semen mikrobiyom disbiyozu ile erkek infertilitesi arasında bir bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar güncel makaleler eşliğinde gözden geçirilmiştir.

SEMİNAL MİKROBİYOM

Ejaküle edilen semen hacminin >%90'ını oluşturan seminal sıvı, epididim, prostat, seminal veziküller, bulboüretal bezler ve periüretal bezlerden salgılanan sıvıların bir karışımını içermektedir (29). Semen hafif bazik olup (pH 7.2–8) içeriği; lipitler, sakkaritler, glikanlar, inorganik iyonlar, bağışıklık bileşenleri, enzimler, nükleik asitler, proteinler ve peptitler ile zenginleştirilmiştir (30, 31). Semen bu zengin içeriği mikroorganizmaların gelişmesi için ideal bir yaşam alanı sağlamaktadır. Seminal veziküller tarafından üretilen fruktoz, spermatozoa için başlıca metabolik enerji kaynağını sağlamakta ve mikroorganizmalar için bir besin maddesi görevi görmektedir (32). Kültür ve PCR bazlı mikrobiyal tanı yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar, semendeki bakterilerin çoğunun kommensal olmadığı, bu bakterilerin enfeksiyondan kaynaklandığı sonucuna varmıştır (30, 33). Bununla birlikte, NGS tekniklerinin kullanıldığı çalışmalar, steril bir erkek üst genital sistem kavramına meydan okumakta ve semenin kendi mikrobiyal topluluğunu barındırdığını öne sürmektedir (34 - 37). Semende bulunan mikroorganizmaların varlığı iyi anlaşılmasına rağmen, kökenleri belirsizliğini korumakta ve mevcut bakteri taksonlarının geçici organizmalar olup olmadığı veya uzun süredir semende bulunup bulunmadıkları henüz bilinmemektedir. Üretranın mikrobiyotası birçok aerobik, anaerobik ve mikroaerofilik bakterilerden oluşmakta, bu da seminal mikrobiyomun üretradan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, semendeki bakteri yükü ilk akım idrarıyla (üretal mikrobiyomu yansıtan) karşılaştırıldığında semendeki bakteri yükünün önemli ölçüde daha fazla olduğu, toplam bakteri sayısının, ilk akım idrarında (10^2 cfu/ml) seminal sıvıya (10^4 cfu/ml) oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, tür çeşitliliği açısından değerlendirildiğinde seminal mikroorganizmaların çoğunun üst genital sistemden kaynaklanabileceğini göstermektedir (48). Bu veriler doğrultusunda seminal veziküller, prostat ve testislerin benzersiz mikrobiyomlara sahip olduğu gösterilmiştir (32, 38, 39).

Metastatik olmayan seminomlu erkeklerden alınan neoplastik olmayan testis örneklerinde

en fazla bulunan filumlar; Firmicutes (~%40), Proteobacteria (~%35), Actinobacteria (~%20) ve Bacteroidetes'tir (~%5)(38). İyi huylu prostat doku örneklerinde ise; Firmicutes (~%25), Proteobacteria (~%8.5) ve Actinobacteria (%66.5) olarak rapor edilmiştir (39). İnsanda seminal mikrobiyomunun değerlendirildiği farklı çalışmalardan elde edilen verilere göre, semen içindeki bakteri filumlarından; Firmicutes hastaların ~%50'sinde, Proteobacteria hastaların ~%25'inde, Actinobacteria ve Bacteroidetes ise hastaların ~%25'inde gösterilmiştir (33, 35, 40). Aynı bakteri filumunun erkek genital sisteminin farklı bölgelerinde hakim olduğuna dair bu bulgular, seminal mikrobiyomun önemli bir bölümünün üst genital sistemden kaynaklanabileceği fikrini desteklemektedir. Üst genital sisteme ek olarak, semendeki mikrobiyal kaynakların, bağırsaktan veya oral mikrobiyomdan çıkan bakterilerin hematojen veya lenfogen yayılımına bağlı olduğu düşünülmektedir (41, 42). Özetle seminal mikrobiyomun, idrar, üretra, koronal sulkus'ta tespit edilen bakterileri içeren farklı ürogenital sistem mikrobiyomlarından ve potansiyel olarak vajen, bağırsak, ağız veya kandan transfer edilen bakterilerin de katkıda bulunduğu ortak bir mikrobiyal topluluğa ait olduğu kabul edilmektedir (33, 41, 42).

Biyofilmlerin oluşumu da, seminal mikrobiyomu anlama çabalarını daha da karmaşık hale getirmektedir. Biyofilmler; polisakkaritler, proteinler ve küçük moleküllerden oluşan koruyucu bir dış katmana sahip üç boyutlu yapılardır (43). Bu yapılar hem iç hem de dışta bakteri katmanına sahiptir. Biyofilm oluşumu, bakteriler için konak savunmasına ve antimikrobiyal tedaviye karşı koruma sağlamaktadır (43, 44). İnsan sperminde tanımlanan korineform bakteri suşlarının üçte biri biyofilm oluşturabilme yeteneğindedir ve bu suşlar (*Arthrobacter cummingsii*, *Derma-bacter hominis*, *Corynebacterium minutissimum* ve *Actinomyces neuii*) prostat kalsifikasyonlarının yanı sıra prostatit ile de ilişkilidir (43, 45).

Erkeklerden alınan semen analizinin yapıldığı bir çalışmada prostatit benzeri semptomları olan hastaların bakteri ve maya kültürlerinde *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus haemolyticus* baskın türler olarak tanımlanmış olup tanımlanan 130 ka-

dar bakteri suşunun güçlü veya orta düzeyde biyofilm üreticisi olduğu belirlenmiştir (46). Bu hastaların sadece %10'u, florokinolonlarla 4 haftalık tedaviden sonra semptomlarında azalma ve iyileşme bildirmiş, bu da biyofilm oluşumunun antibiyotik etkinliğini sınırladığı ve kısa süre içinde enfeksiyonun nüksü için potansiyel bir ortam sağladığını ve bu nedenle hastaların tedavisinde biyofilm oluşumunun önemli olduğunu göstermiştir (44, 46).

Sağlıklı erkeklerin seminal mikrobiyomu, infertil erkeklerde veya prostatiti olan hastalarda yapılan çalışmalarda çoğunlukla kontrol grubu olarak araştırılmıştır (34 - 37). Yine de bu veriler, kommensal mikroorganizmaların sağlıklı erkeklerin tüm ürogenital sisteminde yaşayabildiğini düşündürmektedir. Bir dizi çalışma, semen topluluklarının tür kompozisyonunun erkekler arasında büyük ölçüde değiştiği sonucuna varmıştır (34, 36).

Kültüre dayalı çalışmalar, semen örneklerinde geniş bir bakteri spektrumunu ortaya koymuştur. Bir çalışmada, sağlıklı fertil erkeklerden alınan seminal örneklerin %54'ünde bakterilerin ürettiği bildirilmiştir (30). Willén ve ark.'nın (47) vazektomi planlanan sağlıklı erkeklerde altı farklı (semen, prostat salgısı, üretra, koronal sulcus, ilk idrar ve masaj sonrası idrar) örneği analiz ettikleri çalışmalarında analiz edilen 97 semen örneğinin, %83'ünün bakteri (hem aerob hem de anaerob) içerdiği, ancak semende birden fazla bakteri türü varlığının anormal sperm fonksiyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ivanov ve ark.'nın (48) 117 örnek ile yaptıkları çalışmada ise, stafilokok (*S. haemolyticus*, *S. capitis* ve *S. hominis*), korinebakteriler (*C. genitalium* ve *C. pseudogenitalium*) ve laktik asit bakterileri de (*Lactobacillus* ve *Streptococcus*) dahil olmak üzere çoğunlukla aerotoleran bakteriler saptanmıştır. Kültüre dayalı birkaç çalışma, sağlıklı kontrollerden alınan sperm numunelerinin prostatitli hastalardan alınan numunelere göre toplam bakteri konsantrasyonunun önemli ölçüde düşük olduğu ve semenlerindeki tür çeşitliliğinin daha az olduğunu bildirmiştir (49 - 51).

Filum düzeyinde, semende en fazla sayıda bulunan filum Firmicutes olup, bunu Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria izlemektedir (35, 36, 40). Sağlıklı erkeklerden alınan semen

ile prostatitli erkeklerden alınan örneklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı kontrollerde prostatitli hastalara kıyasla laktik asit bakterilerinin özellikle *Lactobacillus iners* (*L. iners*) türleri yoğun olarak bulunmuştur. *L. iners*, vajen mikrobiyomu ile ortak bir bileşen olup, kadınların yaklaşık üçte birinde baskındır ve bakteri erkek ürogenital yolunda semende %14 ve idrarda %12 oranında tespit edilmiştir (52, 53). Lakto-basiller, insan vajeninde, ağız boşluğunda ve mide-bağırsak yolunda yaygın olarak bulunmakta ve burada hem ekzojen hem de endojen enfeksiyonlara karşı koruyucu işlevlere sahip oldukları düşünülmektedir (32, 33). Semende baskın bakteriler arasında da yer aldıkları için, bu bakterilerin erkek genital sisteminde benzer işlevler üstlendiği tahmin edilmektedir. Semen kalitesi yüksek olan örneklerde *Lactobacillus*'un baskın olup, düşük kaliteli örneklerde ise *Prevotella* veya *Pseudomonas*'ın baskın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca laktobasillerin sperm lipid peroksidasyonunu önlediği, sperm hareketliliğini ve canlılığını koruduğu gösterilmiştir (54).

SEMİNAL MİKROBİYOM ve İNFERTİLİTE

Erkeklerde görülen infertilite faktörleri arasında genetik, immünolojik ve anatomik nedenler yer almakta ancak en önemli katkısı erkek genital sistemindeki enflamasyon yapmaktadır (33, 54). Enflamasyon; aksesuar bezlerin sekretuar kapasitesinin bozulmasına, oksidatif strese, seminal yolun anatomik obstrüksiyonuna veya doğrudan spermatozoa üzerinde etkili olan mikroorganizmalar dahil olmak üzere çeşitli yollarla semen kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (30, 35). Bu mikroorganizmalar; reaktif oksijen türleri ve inflamatuvar sitokinlerin aracılığı olmaksızın ve doğrudan enflamasyona neden olmadan etki ederek, ya mikroorganizmanın spermatozoona doğrudan yapışması ya da sperm motilitesini ve/veya değiştirebilen çözünür faktörlerin üretilmesi yoluyla sperm fonksiyonunu doğrudan değiştirmektedir (30, 35). Rehewy ve ark. (55) infertilite kliniğine başvuran sağlıklı fertil erkeklerle asemptomatik erkeklerin semen kültürlerini karşılaştırdığı çalışmada, infertil erkeklerde sağlıklı erkeklere göre çok daha fazla bakteri türü ve sayısı saptanmıştır (16'ya karşı 5 farklı tür). Ayrıca seminal plazmanın antibakteriyel etkisinin infertil erkeklerde oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Balmelli

ve ark. (56) infertilite kliniğine başvuran 3.196 erkekten alınan semen örneklerini incelemiş ve örneklerin %9.8'inde *Bacteroides ureolyticus* (yeni adıyla *Campylobacter ureolyticus*)'u tanımlamıştır (57). Araştırmacıların yapmış olduğu çalışmada bu bakteriler ile kısa kuyruklu sperm sayısında artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu bakterilerin veya onun toksinlerinin henüz bilinmeyen mekanizmalarla sperm morfolojisini ve işlevini etkileyebileceği kanaatine varılmıştır. Ayrıca, bu bakterinin varlığı toplam fruktoz konsantrasyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiş; bu anaerobik mikroorganizmanın özellikle seminal vezikülleri kolonize edebileceği öne sürülmüştür.

Semen analizinde PCR temelli çalışmalar ile geniş bir bakteri spektrumu saptanmıştır (58, 59). Bu bakterilerin büyük çoğunluğu anaerobik özellikte olup, sağlıklı ve infertil erkekler arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Kiessling ve ark. (58) spermlerinde bakteri ribozomal DNA' (rDNA) saptanan erkeklerde, normal sperm formlarının rDNA bulunmayan erkeklerle göre daha az olduğunu bildirmiştir, bu da semende çok sayıda bulunan bakterilerin kommensal olmadığını, erkek ürogenital sistemindeki enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

SEMİNAL MİKROBİYOMU KARAKTERİZE EDEN NGS ÇALIŞMALARI

Şimdiye kadar gerçekleştirilen semenin NGS mikrobiyom çalışmaları ile tüm mikrobiyomun yalnızca bakteriyel kısmı analiz edilmiştir. Seminal virüs, mantar, protozoa ve arke toplulukları henüz karakterize edilmemiştir (28, 34 - 36). Yakın zamanda, özellikle infertilite ile ilgili semen örneklerindeki mikrobiyal özellikleri vurgulamak için NGS tabanlı çalışmalar yapılmıştır (**Tablo 1**) (28, 34 - 37, 40, 60, 61).

Bu bölümde semen mikrobiyomuna ilişkin güncel makalelerden bazıları özetlenmiş ve semende yer alan mikroorganizmalar ile semen kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi için tartışılmakta olan konulara değinilmeye çalışılmıştır. Hou ve ark. (36) seminal sıvılarda kommensal bakterilerin bileşimini ve yapısını inceleyerek erkek infertilitesinin potansiyel nedenlerini araştırmayı amaçladıkları çalışmada, 58 infertil bireyin semen örneği (10: Astenospermi, 23: Oligoastenospermi, 25: Azospermi ve/veya Oligospermi) ve 19 donörün semen örneğini kul-

lanmışlardır. Semene özgü bakteri topluluklarının kompozisyonu ve yapısını karakterize etmek için kullandıkları yöntem, PCR ile güçlendirilmiş 16S rRNA geninin V1-V2 bölgelerinin dizilenmesine dayanmaktadır. Genel olarak semende en fazla sayıda bulunan bakteri cinslerini; *Ralstonia*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Prevotella*, *Finnegoldia*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* olarak tanımlamışlardır. Çalışma sonucunda hem sperm donörlerinin hem de infertil vakaların çoğunda çok sayıda farklı bakteri türü olduğu, genel olarak, sperm donörleri ile infertil vakalar arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, çoklu istatistiksel testlerle sperm kalitesi ile *Anaerococcus* varlığı arasında anlamlı bir negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca sonuçlar, semende tanımlanan bakteriyel taksonların çoğunun, bazı kadınların vajinal topluluklarında, özellikle de bakteriyel vajinozisi olanlarda yer alabileceğini ve bunun da heteroseksüel seks partnerlerinin bakterileri paylaşabileceğini gösterdiğini bildirmişlerdir. Nihai sonuç olarak, insan semeninde çeşitli bakteri türlerinin mevcut olduğu, ancak sperm donörleri ve infertil vakalar arasında anlamlı farkların olmadığı, sperm kalitesi ile *Anaerococcus* varlığı arasında negatif bir korelasyon olduğu ve buna bağlı olarak *Anaerococcus* varlığının düşük sperm kalitesi için bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir.

Weng ve ark. (34) bakteri toplulukları ve sperm kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek için, NGS teknolojisini ve semen kalite incelemesini birleştirerek yaptıkları çalışmada, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'ne gelen 96 erkeğin semen örneğini kullanmışlardır. Semen mikrobiyom topluluğunu 16S rRNA geninin V4 bölgesinin sekanslanmasıyla karakterize etmişlerdir. Yaptıkları analiz sonuçlarına göre 135 cins ve 569 tür tespit edilmiştir. Tüm örneklerde en fazla sayıda bulunan bakteri cinsleri; *Lactobacillus* (%19.9), *Pseudomonas* (%9.84), *Prevotella* (%8.51), *Gardnerella* (%4.21), *Rhodanobacter* (%2.74), *Streptococcus* (%2.74), *Finnegoldia* (%2.73) ve *Haemophilus* (%2.58)'dir. En fazla sayıda bulunan bakteri türleri; *Lactobacillus iners* (%14.09), *Prevotella sp.* (%3.06), *Gardnerella sp.* (%2.96), *Lactobacillus sp.* (%2.53), *Pseudomonas sp.* (%2.52) ve *Prevotella bivia* (%2.22) olarak saptanmıştır.

Tablo 1:Seminal mikrobiyomu karakterize eden NGS çalışmaları

Çalışmalar	Kohort ve Örnek Toplama	Tanımlanan Mikroorganizmalar	Amaç ve Bulgular
Hou ve ark. (36)	Çalışmaya 18-40 yaş aralığında Çinli erkekler dahil edilmiştir; son 2 ayda IYE/enflamasyon yok; Dahil edilen hastaların 19'u sağlıklı sperm donörü, 10'u astenosperti, 23'u oligoastenosperti, 25'i azospermi ve/veya şiddetli oligospermi'dir. 3-7 günlük cinsel perhizden sonra semen analizi yapılmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Ralstonia</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Finogoldia</i> <i>Anaerococcus</i> <i>Peptoniphilus</i>	Çalışmanın amacı: Erkek infertilitesinin potansiyel nedenlerini araştırmak. Bulgular: Sperm donörleri ve infertil erkekler arasında önemli mikrobiyotaya farkı belirlenmemiş olup, <i>Anaerococcus</i> varlığı, düşük sperm kalitesinin bir biyolojik belirteci olarak düşünülmüştür.
Weng ve ark. (34)	Çalışmaya 1 yılı aşkın süredir çocuğu olmayan sağlıklı Tayvanlı erkekler dahil edilmiştir. 96 hastadan (36 normal semen örneği ve anormal klinik değerlere sahip 33 semen örneği), 3-5 günlük cinsel perhizden sonra semen örnekleri alınmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Lactobacillus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Gardnerella</i>	Çalışmanın amacı: Bakteri toplulukları ve semen kalitesi arasındaki ilişkileri araştırmak. Bulgular: <i>Lactobacillus</i> 'un artan baskınlığı ile semen kalitesi arasında ilişki bulunmuştur. <i>Lactobacillus</i> 'un, semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olabileceği, <i>Prevotella</i> ve <i>Pseudomonas</i> 'ın olumsuz etkilerine karşı koymada yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır.
Liu ve ark. (59)	Çalışmaya 18-65 yaş aralığında Kanadalı erkekler dahil edilmiştir. <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> veya <i>Treponema pallidum</i> enfeksiyon öyküsü olmayan; 27 HIV pozitif ve 22 HIV negatif erkeklerin semen analizi; 48 saatlik cinsel perhizden sonra yapılmıştır. Anti-kontaminasyon için semen örnekleri 100mg/ml streptomisin ve 1000U/ml penisilin içeren steril bir tüpe toplanmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Streptococcus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Staphylococcus</i>	Çalışmanın amacı: HIV enfeksiyonu ile semen mikrobiyomu arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Bulgular: HIV enfeksiyonu, düşük semen mikrobiyom çeşitliliği ve zenginliği ile ilişkilidir. HIV pozitif kişilerde <i>Mycoplasma</i> baskın görülmüştür.
Mandar ve ark. (2015) (28)	Çalışmaya 24-43 yaş arası Estonyalı çiftler dahil edilmiştir. Kronik prostatiti olmayan; 3 ay anti-mikrobiyal tedavi; 2 hafta anti-inflamatuvar tedavi sonrası; 4-7 gün cinsel perhiz sonrasında semen örnekleri alınmıştır. Kadınlardan cinsel ilişki öncesi ve cinsel ilişkiden 8-12 saat sonra olmak üzere iki vajinal örnek alınmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Lactobacillus</i> <i>Gardnerella</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> Saptanan Filumlar: Firmicutes Bacteroidetes Actinobacteria Proteobacteria	Çalışmanın amacı: seminal ve vajinal mikrobiyom karşılaştırmasını yapmaktır. Bulgular: Sperm toplulukları, toplam vajina bakteri konsantrasyonundan daha çeşitlidir. Seminal ve vajinal mikrobiyotaya birbiri ile bağlanmıştır. Kadınlarda <i>Gardnerella vaginalis</i> baskınlığı, prostatiti erkek genital yollarında iltihaplanma ile ilişkilidir.
Mandar ve ark. (2017) (60)	Çalışmaya 19-47 yaş arası Estonyalı erkekler dahil edilmiştir. 3 ay anti-mikrobiyal tedavi almayan; 1-10 günlük cinsel perhizden sonra semen analizi yapılmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Lactobacillus</i> <i>Gillisia</i> <i>Prevotella</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Gardnerella</i> <i>Dechloromonas</i> Saptanan Filumlar: Firmicutes Bacteroidetes Proteobacteria Actinobacteria	Çalışmanın amacı: Prostatiti olan ve olmayan erkeklerde seminal profili oluşturmaktır. Bulgular: Seminal mikrobiyotaya tür çeşitliliği, prostatiti erkeklerde, sağlıklı erkeklerden daha fazladır.
Monteiro ve ark. (35)	Çalışmaya ART uygulanan Portekizli erkekler dahil edilmiştir. Hastaların, 89'u ART hastası, 29'u ise kontrol hastasıdır. 3 günü aşkın cinsel perhizden sonra semen analizi yapılmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Anaerococcus</i> <i>Propionibacterium</i> Saptanan Filumlar: Firmicutes Proteobacteria Actinobacteria Bacteroidetes	Çalışmanın amacı: Erkek infertil bireylerde mikrobiyotayı karakterize etmektir. Bulgular: Seminal hiperviskozite ve oligoastenoteratozoospermi saptanan hastalarda <i>Neisseria</i> , <i>Klebsiella</i> ve <i>Pseudomonas</i> patojenlerinde artış belirlenmiştir.
Chen ve ark. (40)	Çalışmaya 22-38 yaş arası Çinli erkekler dahil edilmiştir. Hastaların 5'i fertil, 6'sı obstrüktif azospermili ve 6'sı nonobstrüktif azospermili'dir. Hastalardan semen analizi yapılmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Pseudomonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Proteus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Veillonella</i> <i>Rhodococcus</i> Saptanan Filumlar: Firmicutes Proteobacteria Bacteroidetes Actinobacteria	Çalışmanın amacı: Azospermili hastaların seminal mikrobiyom profilinin belirlenmesidir. Bulgular: Azospermisi olan hastalarda Bacteroidetes ve Firmicutes sayısı daha fazla iken, Proteobacteria ve Actinobacteria sayısı daha azdır. Azospermide patojenik türler ve azalan biyoçeşitlilik metabolik, enfeksiyöz ve immün hastalık riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır.
Baud ve ark. (37)	Çalışmaya IVF merkezine başvuran İsviçreli erkekler dahil edilmiştir. 25'i normal ve 68'i en az bir anormal spermogram parametresine sahiptir. Hastalardan semen analizi yapılmıştır.	Saptanan Cinsler: <i>Corynebacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Planococcaceae</i> <i>Finogoldia</i> <i>Haemophilus</i> <i>Burkholderia</i> Saptanan Filumlar: Firmicutes Proteobacteria Bacteroidetes Actinobacteria	Çalışmanın amacı: Seminal sıvının bakteriyel bileşiminin ve bunun sperm parametreleri üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bulgular: Normal sperm morfolojisine sahip numunelerde <i>Lactobacillus</i> sayısı oldukça fazla, sperm motilitesi kusurlu örneklerde ise <i>Prevotella</i> sayısında artma ve <i>Staphylococcus</i> sayısında ise azalma tespit edilmiştir.

ART: Yardımcı üreme teknolojisi
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
IVF: İn-vitro fertilizasyon
IYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Aynı çalışmada semen parametre değerleri normal olan 36 sağlıklı kişiden alınan örneklerde en fazla sayıda bulunan bakteri cinsleri;

Lactobacillus (24.7%), *Pseudomonas* (10.3%), *Gardnerella* (6.6%), *Prevotella* (5.4%), *Rhodanobacter* (2.9%), *Streptococcus* (2.7%)'dir. Normal örneklerde daha yüksek orana sahip türler; *Lactobacillus crispatus*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus* olarak saptanmıştır (34). Toplanan 96 semen örneği, semen kalitesi için yedi klinik kriter (semen hacmi, sperm konsantrasyonu, hareketlilik, Kruger'in katı morfolojisi, antisperm antikor (IgA), atipik lökositler) kullanılarak bakteri toplulukları açısından incelenmiştir. İnfertilite ile ilişkili, semen parametre değeri açısından en az iki anormal klinik değeri olan 33 semen örneğinde en fazla sayıda bulunan bakteri cinsleri; *Lactobacillus* (13.8%), *Prevotella* (11%), *Pseudomonas* (9.3%) *Haemophilus* (4.4%), *Finogoldia* (3.5%), *Rhodanobacter* (3.1%), *Corynebacterium* (2.8%) ve *Streptococcus* (2.8%) olarak saptanmıştır. *Prevotella*'nın oranı ise düşük kaliteli semen örneklerinde önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ve özellikle *Prevotella* bivia türü anormal klinik değeri olan örneklerde daha yüksek oranda gözlenmiştir. Nihai analiz sonuçlarına göre, seminal bakteri topluluk tiplerinin semen sağlığı ile yüksek oranda ilişkili olabileceği, *Lactobacillus*'un yalnızca semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olmakla kalmadığı, aynı zamanda *Prevotella* ve *Pseudomonas*'ın olumsuz etkisine karşı savunmada yardımcı olabileceği bildirilmiştir (34).

Liu ve ark. (60) antiretroviral tedavi sonrası HIV pozitif ve HIV negatif, 18-65 yaş aralığında, 49 erkek bireyden oluşan çalışma grubu üzerinde 16S rRNA gen temelli (V3-V6) ve PCR yöntemi ile bir çalışma yapmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada semendeki HIV RNA viral yükünün serum viral yükü ile orta derecede bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. HIV durumundan bağımsız olarak semende yaygın olarak görülen bakterilerin; *Streptococcus*, *Corynebacterium* ve *Staphylococcus* olduğu bildirilmiştir. HIV pozitif bireylerde *Mycoplasma* baskın görülürken, HIV negatif bireylerde Mollicutes'ın daha baskın olduğu gözlenmiştir. HIV pozitif bireylerin IL-6, TNF-α gibi farklı proinflatuvar semen sitokinleri ile semendeki bakteri yükü ve viral yükü arasında korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Özellikle, IL-1b'yi semen viral yükü ile ilişkilendirilmiştir. Semende bulunan bakteri yükü ile semen HIV viral yükünün doğ-

rudan bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (60). Mändar ve ark. (61), NGS tekniklerini kullanarak seminal mikrobiyomun profilini oluşturmak amacıyla yaptıkları çalışmada prostatiti olan 21 kişi ve prostatiti olmayan 46 kişi olmak üzere toplam 67 erkeğin semen örneğini incelemişler ve seminal mikrobiyomları, 16S rRNA geninin V6 bölgesinin sekanslanmasıyla karakterize etmişlerdir. Semende en fazla sayıda bulunan filumlar; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* dır En sık saptanan cinsler ise; *Lactobacillus*, *Gillisia*, *Prevotella*, *Corynebacterium* ve *Gardnerella*, en sık saptanan türler ise; *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Gardnerella vaginalis* ve *Corynebacterium seminale* olarak bildirilmiştir. Proteobakterilerin prostatit hastalarında sağlıklı erkeklerle göre daha yüksek oranlarda olduğunu gözlemlemişler, ancak bu farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Gruplar arasındaki dikkat çekici bir fark olarak; prostatit hastalarına göre sağlıklı erkeklerde daha fazla miktarda laktobasil olduğunu ve (sperm lipid peroksidasyonunu önleyerek sperm hareketliliğini ve canlılığını korur) özellikle *Lactobacillus iners*'i en fazla görünen tür olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak kronik prostatit hastalarının semenlerinin, sağlıklı erkeklerle göre daha az sayıda üreme sağlığını destekleyen laktobasil içerdiğini ve daha yüksek tür çeşitliliğine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Mändar ve ark. (61), çiftlerde seminal ve vajinal mikrobiyota arasındaki farkları değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmaya, 2009 - 2012 yılları arasında Tartu Üniversitesi Hastanesi'ne infertilite nedeniyle gelen 23 çifti dahil etmişlerdir. 4-7 günlük cinsel perhizden sonra kadın partnerin menstrüasyonu sırasında semen örnekleri toplanmıştır. Her kadın katılımcıdan, 3-5 gün sonra (menstrüel döngüsünün 6, 7 veya 8. günlerinde) iki vajinal örnek alınmıştır. Örnekler cinsel ilişkiden önceki akşam ve ertesi sabah cinsel ilişkiden 8-12 saat sonra alınmıştır. Semen ve vajinal sıvıda bulunan bakteriler (ilişki öncesi ve sonrası), 16S rRNA geninin (V6 bölgesi) temelinde mikrobiyal topluluğun profili çıkarılarak karakterize edilmiştir. Çalışma bulgularına göre seminal ve vajinal bakteri topluluklarında çok sayıda ortak filotipe sahiptir ve ortak filotipler arasında en çok saptanan cinsler; *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Porphyromonas* ve *Atopobium*'dır.

Seminal bakteri topluluklarının önemli ölçüde daha çeşitli olarak saptamışlar ve buna ek olarak semen numunelerinin toplam bakteri konsantrasyonlarının vajinal numunelerinden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Vajinal mikrobiyota; *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Gardnerella* cinslerinden daha fazla tür içerirken, semen numuneleri *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (*Atopobium*, *Corynebacterium*, *Varibaculum*) ve β -*Proteobacteria*'dan daha fazla tür içermektedir. Bununla birlikte, ortalama Proteobakteri oranı, lökositospermik erkeklerde lökositospermisi olmayan erkeklerle kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. Daha yüksek oranda *Corynebacterium*, *Flavobacterium* ve *Lactobacillus* cinsleri semen örneklerinde karakterize edilmiştir. Vajinal örneklerin çoğunda *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* ve *Lactobacillus gasseri* baskın tür olarak bildirmişlerdir. Eşleri belirgin lökositospermisi olan kadınların yarısında (altıdan üçü) baskın mikroorganizma *G. vaginalis* iken, ancak eşinde anlamlı lökositospermisi olmayan 17 kadından sadece birinde *L. iners* ve *G. vaginalis*'in nispi fazlalığı gözlenmiştir (28).

Monteiro ve ark. (62) infertilite ile ilgili vaka ve kontrol gruplarında seminal plazmada bulunan bakteri topluluklarını karakterize etmeyi amaçladıkları çalışmada, NGS yöntemlerini kullanarak, 16S rRNA geninin V3-V6 bölgelerinin taranması aracılığıyla bakteri topluluklarının bağımsız bir araştırmasını gerçekleştirmişlerdir. 89 infertil vaka ve 29 kontrol olmak üzere toplam 118 kişiden alınan semen örneklerini; hiperviskozite, oligozoospermi, astenozoospermi ve teratozoospermi olmak üzere dört fenotipte incelemişlerdir. Bu fenotiplerin varlığına veya yokluğuna göre seminal mikrobiyota taramasını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada oluşturulan dört grupta görülen yaygın filumlar sırasıyla; *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* olarak bildirilmiştir. *Cyanobacteria* ve *Fusobacteria* filumları yalnızca hiperviskozite ve oligoastenoteratozoospermi grupları ile ilişkilendirilmiştir. Hiperviskozite grubunda özellikle Gammaproteobacteria daha fazla görülmüştür. Dört grupta genel olarak 44 aile ve 55 cins tespit edilmiştir. Sonuç olarak, çalışmada hiperviskozite ve oligoastenoteratozoospermi gruplarında patojenik bakteri prevalansının daha yüksek olması,

erkek infertilitesinin bu karmaşık fenotiplerinde mikrobiyota değişimlerinin ve konak immün yanıtlarının güçlü bir etkisinin olduğu hipotezi desteklenmiştir. Ayrıca bakterilerin ve konaklarının gelecekteki transkriptomik analizinin, erkek infertilite fenotipleri ile patojen aracılı konakçı inflamatuvar yanıtı arasındaki ilişkiyi açıklamak için çok önemli olacağını ifade etmişlerdir (62).

Chen ve ark. (63) obstrüktif (OA) ve nonobstrüktif (NOA) azospermili infertil bireylerin seminal mikrobiyom profilini tanımlamayı amaçlamışlardır. Kültür temelli yapılan bir dizi araştırmada semende bulunan bakteri tür ve sayısının yeterli sonuç vermediğini bildirerek, NGS yöntemi ile (16S rRNA-V4 bölgesi), obstrüktif ve nonobstrüktif azospermili infertil bireyler ile sağlıklı fertil bireylerin semeninden genomik DNA'yı sekanslamışlardır. Çalışmada elde ettikleri sonuçlar, fertil (%98.14), OA (%98.26) ve NOA'lı bireylerde (%90.96); *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* türlerinin çoğunluğu oluşturduğunu göstermişlerdir. OA ve NOA'ye sahip infertil bireylerin yer aldığı grupta *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*'te bir artış olduğu gözlenmiştir. *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* sayısının ise fertil bireylere göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Azospermisi olan infertil bireylerin semeni değerlendirildiğinde, semende bulunan patojenik türlerin ve biyoçeşitliliğin; metabolik, enfeksiyon hastalıkları ve immün sistem hastalıklarının oluşumunda risk artışına neden olabileceğinin göstergesi olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. Çalışma sonunda elde ettikleri bulguların, azospermili bireylerin tanısı ve yeni tedavilerin geliştirilmesi sürecinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (63).

Baud ve ark. (37) dişi üreme kanalına kıyasla erkek genital kanal mikrobiyotasının kapsamlı çalışılmadığını belirterek, normal ve anormal spermiyogram parametreleri olan erkeklerin semen mikrobiyal içeriğini ve bunun sperm parametreleri üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, spermiyogram parametresi normal olan 26 erkek ve en az bir anormal spermiyogram parametresi (toplam sperm sayısı, spermatozoa konsantrasyonu, progresif spermatozoa hareketliliği, toplam spermatozoa hareketliliği ve sperm morfolojisi) olan 68 erkeğin semen örneklerini çalışmaya dahil etmişlerdir. Mikrobiyota profili

oluşturma işlemin için 16S rRNA geninin V1-V2 bölgesini hedefleyen özel primerler kullanılarak çoğaltmışlardır. Çalışmada, semen numunelerinde en çok bulunan bakteri topluluklarını; *Actinobacteria* (*Corynebacterium*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*), *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Planococcaceae*, *Finegoldia*) ve *Proteobacteria* (*Haemophilus*, *Burkholderia*) olarak gözlemlemişlerdir. Tüm numuneler genel olarak 3 mikrobiyota profilinde kümelenmiştir. Bunlar, modül 1 zorunlu anaerobik cinslerden (*Prevotella*, *Finegoldia*, *Campylobacter*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Dialister*, *Peptoniphilus*) oluşurken, modül 2 fakültatif anaerobları (*Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*), modül 3 hem zorunlu hem de fakültatif anaerobları (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Planococcaceae* ve *Delftia*) içermektedir. Anormal sperm hareketliliği olan semen örneklerinde *Prevotella* cinsi bakteriler önemli ölçüde çok sayıda saptanırken, kontrol grubunda *Staphylococcus* cinsi bakteriler daha fazla sayıda saptanmıştır. Ayrıca normal sperm morfolojisine sahip semen örneklerinde *Lactobacillus* cinsi oranlarında artış saptamışlardır (37).

Seminal mikrobiyota hakkında bilimiz halen yeterli değildir ve ele alınması gereken sayısız soru bulunmaktadır. Erkek ürogenital sisteminin farklı anatomik bölgelerinden mikroorganizmaların izole edilmesi diğer alanlardan kontaminasyon olmadan zor olduğundan, farklı ürogenital bölgelerin benzersiz bir mikrobiyomu barındırıp barındırmadığı doğrulanmayı beklemektedir. Mevcut çalışmalarda bildirilen bakteriyospermi prevalansında geniş bir aralık vardır ve çalışmalar arasında mikrobiyomun bileşiminde önemli farklılıklar gözlenmiştir. Semen steril değildir ve mikrobiyomun hem fertil hem de infertil erkeklerde zengin ve çeşitli bir topluluk olduğu belirtilmektedir. Bu durum heterojen grupları ve yöntemleri içererek karşılaştırmayı zorlaştırmakta ve sağlıklı erkeklerin seminal mikrobiyomunun haritasını çıkarmak için daha fazla numune ve sıkı kontaminasyon kontrolü ile daha fazla araştırma yapılması gerektiği anlamına gelmektedir. Bu derlemede, bakteri toplulukları ve semen kalitesi arasındaki ilişkileri araştırmak için NGS teknolojisini kullanan güncel makalelere odaklanarak bakteri topluluğu ile semen kalitesi arasındaki iliş-

kinin kapsamlı analizi amaçlanmıştır. Ayrıca bu derleme, erkek infertilite etiyolojisine yönelik mevcut anlayışa önemli katkıda bulunmaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar, seminal mikrobiyotanın genetik, immün yanıt ve diğer çevresel değişkenlerden nasıl etkilenebileceğini ve mikrobiyotanın sağlık ve hastalıktaki rolünü daha iyi anlayabilmemize olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-801.
2. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):605-21.
3. Cariati F, D'Argenio V, and Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *Journal of translational medicine.* 2019;17(1):1-33.
4. WHO, WHO, Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000.
5. Keck C, Gerber-Schäfer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Human Reproduction Update.* 1998;4(6):891-903.
6. Villegas J, Schulz M, Soto L, Sanchez R. Bacteria induce expression of apoptosis in human spermatozoa. *Apoptosis.* 2005;10(1):105-10.
7. Kaur S. and V. Prabha. Receptor mediated amelioration of the detrimental effects of sperm agglutinating factor on sperm parameters. *Andrology.* 2013;1(4):624-31.
8. Núñez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, Baquero F, Martínez-Ferrer M, Meseguer MA. *Ureaplasma urealyticum* reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 1998;13(10):2756-61.
9. Boguen R, Treulen F, Uribe P, Villegas JV. Ability of *Escherichia coli* to produce hemolysis leads to a greater pathogenic effect on human sperm. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1155-61.
10. Ma XP. and XQ. Gao. The effect of *Ureaplasma urealyticum* on the level of P34H expression, the activity of hyaluronidase, and DNA fragmentation in human spermatozoa. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(1):e12600.
11. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. Male Infertility, in European Association of Urology. <http://uroweb.org/guidelines/compilation-of-all-guidelines/>. 20.04.2022.
12. Henkel R. R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian Journal of Andrology.* 2011;13(1): 43.
13. Ochsendorf F. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species. *Human Reproduction Update.* 1999;5(5):399-420.
14. Simon L, Castillo J, Oliva R, Lewis SE. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(6):724-34.
15. Simon L, Murphy K, Shamsi MB, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2402-12.
16. Lewis SE and RJ Aitken. DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy. *Cell Tissue Res.* 2005;322(1):33-41.
17. Koedooder R, Mackens S, Budding A, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):298-325.
18. Jordan JA and MB Durso, Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DNA directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn.* 2005;7(5):575-81.
19. Clarridge JE. 3rd, Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):840-62.
20. Woese CR and GE Fox, Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(11):5088-90.
21. Woo PC, Lau SK, Teng JL, Tse H, Yuen KY. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(10):908-34.
22. Consortium THMP. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012;486(7402):215-21.
23. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *Bjog.* 2015;122(2):213-8.
24. García-Velasco JA, Menabrito M, and Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):103-12.
25. Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *Bjog.* 2018;125(3):309-15.
26. Freitas AC, Chaban B, Bocking A, Rocco M, Yang S, Hill JE, Money DM. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):9212.

- 27.** Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, Tarr PI, Macones GA, Tuli MG. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):356-57.
- 28.** Mändar R, Punab M, Borovkova N, et al. Complementary seminovaginal microbiome in couples. *Res Microbiol*. 2015;166(5):440-7.
- 29.** Castillo J, Jodar M, and Oliva R, The contribution of human sperm proteins to the development and epigenome of the preimplantation embryo. *Human Reproduction Update*. 2018;24(5):535-55.
- 30.** Altmäe S, Fransiak JM, and Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nature Reviews Urology*. 2019;16(12):703-21.
- 31.** Jodar M, Sendler E, and Krawetz SA. The protein and transcript profiles of human semen. *Cell and tissue research*. 2016;363(1):85-96.
- 32.** Javurek AB, Spollen WG, Ali AMM, et al. Discovery of a novel seminal fluid microbiome and influence of estrogen receptor alpha genetic status. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-14.
- 33.** Mändar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacological research*. 2013;69(1):32-41.
- 34.** Weng SL, Chiu CM, Lin FM, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PloS one*. 2014;9(10):e110152.
- 35.** Monteiro C, Marques PI, Cavadas B, et al. Characterization of microbiota in male infertility cases uncovers differences in seminal hyperviscosity and oligoasthenoatozoospermia possibly correlated with increased prevalence of infectious bacteria. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(6):12838.
- 36.** Hou D, Zhou X, Zhong X, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1261-9.
- 37.** Baud D, Pattaroni C, Vulliemoz N, Castella V, Marsland BJ, Stojanov M. Sperm microbiota and its impact on semen parameters. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:234.
- 38.** Alfano M, Ferrarese R, Locatelli I, et al. Testicular microbiome in azoospermic men-first evidence of the impact of an altered microenvironment. *Human Reproduction*. 2018; 33(7):1212-7.
- 39.** Cavarretta I, Ferrarese R, Cazzaniga W, et al. The microbiome of the prostate tumor microenvironment. *European urology*. 2017;72(4):625-31.
- 40.** Chen H, Luo T, Chen T, Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(3):2884-90.
- 41.** Baker JM, Chase DM, and Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Frontiers in Immunology*. 2018;9:208.
- 42.** Jeon SJ, Cunha F, Vieira-Neto A. Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows. *Microbiome*. 2017;5(1):1-13.
- 43.** Türk S, Mazzoli S, Štšepetova J, Kuznetsova J, Mändar R. Coryneform bacteria in human semen: inter-assay variability in species composition detection and biofilm production ability. *Microbial ecology in health and Disease*. 2014;25(1):22701.
- 44.** Magri V, Boltri M, Cai T, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2018;90(4):227-48.
- 45.** Cai T, Tessarolo F, Caola I, et al. Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory. *Investigative and Clinical Urology*. 2018;59(3):187-93.
- 46.** Bartoletti R, Cai T, Nesi G, et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World journal of urology*. 2014;32(3):737-42.
- 47.** Willeén M, Hoist E, Myhre EB, Olsson AM. The bacterial flora of the genitourinary tract in healthy fertile men. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1996;30(5): 387-93.
- 48.** Ivanov IB, Kuzmin MD, and Gritsenko VA, Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. *International journal of andrology*. 2009;32(5):462-7.
- 49.** Kermes K, Punab M, Lõivukene K, Mändar R. Anaerobic seminal fluid micro-flora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients. *Anaerobe*. 2003;9(3):117-23.
- 50.** Punab M, Lõivukene K, Kermes K, Mändar R. The limit of leucocytospermia from the microbiological viewpoint. *Andrologia*. 2003;35(5):271-8.
- 51.** Korrovits P, Punab M, Türk S, Mändar R. Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV category) prostatitis. *European urology*. 2006;50(6):1338-46.
- 52.** Türk S, Korrovits P, Punab M, Mändar R. Coryneform bacteria in semen of chronic prostatitis patients. *international journal of andrology*. 2007;30(2):123-8.
- 53.** Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Frontiers in Physiology*. 2015;6: 81.
- 54.** Barbonetti A, Cinque B, Vassallo MRC, et al. Effect of vaginal probiotic lactobacilli on in vitro-induced sperm lipid peroxidation and its impact on sperm motility and viability. *Fertility and Sterility*. 2011;95(8):2485-8.

- 55.** Rehewy M, Hafez E, Thomas A, Brown W. Aerobic and anaerobic bacterial flora in semen from fertile and infertile groups of men. *Archives of Andrology*. 1979;2(3):263-8.
- 56.** Balmelli T, Stamm J, Dolina-Giudici M, et al. *Bacteroides ureolyticus* in men consulting for infertility. *Andrologia*. 1994;26(1):35-8.
- 57.** Vandamme P, Debruyne L, De Brandt E, Falsen E. Reclassification of *Bacteroides ureolyticus* as *Campylobacter ureolyticus* comb. nov., and emended description of the genus *Campylobacter*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2010;60(9):2016-22.
- 58.** Kiessling AA, Desmarais BM, Yin HZ, Loverde J, Eyre RC. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):1744-56.
- 59.** Jarvi K, Lacroix JM, Jain A, Dumitru I, Heritz D, Mittelman MW. Polymerase chain reaction-based detection of bacteria in semen. *Fertility and sterility*. 1996;66(3):463-7.
- 60.** Liu CM, Osborne BJ, Hungate BA. The semen microbiome and its relationship with local immunology and viral load in HIV infection. *PLoS pathogens*. 2014;10(7):e1004262.
- 61.** Mändar R, Punab M, Korrovits P, et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *International Journal of Urology*. 2017;24(3):211-6.
- 62.** Monteiro C, Marques PI, Cavadas B, et al. Characterization of microbiota in male infertility cases uncovers differences in seminal hyperviscosity and oligoastheno-teratozoospermia possibly correlated with increased prevalence of infectious bacteria. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(6):12838.
- 63.** Chen H, Luo T, Chen T, Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2884-90.