



ARAŞTIRMA MAKALELERİ

Türk içecek resim setinin geçerliliği ve standardizasyonu: bilişsel yanlılık ölçümü ve modifikasyon paradigmaları için kontrollü resim seti Sevgül Türkoğlu Ali Saffet Gönül Sonia Amado Mehmet Çağdaş Eker	1
Hiperbarik oksijen tedavisinin MCF-7 meme kanseri hücrelerinin morfolojik özellikleri ve ağkalmı üzerindeki etkileri Gürkan Yiğittürk Serkan Ergözen Hülya Elbe Anıl Yücel Türker Çavuşoğlu Tuba Baygar Yiğit Uyanıkgil	12
Siklofosfamidin neden olduğu deneysel sıçan testis hasarında resveratrolün etkilerinin çinko ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi Özlem Yılmaz Cansın Şirin Canberk Tomruk Elif Karadağ Burcu Denizlioğlu Gülinnaz Ercan Aslı Suner	18
Pelvik organ sarkmasının cerrahi tedavisinde kolpoplekzis: klinik deneyim Gökay Özçeltik	30
Tiroid cerrahisi eğitiminde intraoperatif nöromonitörizasyonun rolü Mehmet Üstün Korhan Tuncer Göksever Akpınar Buğra Sağlam Necdet Güler Özer Makay	36
Endometrium kansinolarında immünohistokimyasal olarak yanlış-eşleşme onarım (MMR) protein ekspresyonunun prognostik parametreler ile ilişkisinin araştırılması Gürdeniz Serin Pınar Savaş Necmettin Özdemir Osman Zekiöğlu Levent Akman	41
Naringin CCl4 indüklü hepatosit hasarını endoplazmik retikulum stresini engelleyerek hafifletir Umut Kerem Kolaç	48
Acil psikiyatri konsültasyonlarının pandemi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirilmesi Vildan Çakır Kardeş Gökçe Telli	55
Ana sınıfında veya ilköğretimde okuyan tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocukların okulda hastalık yönetimi ile ilgili yaşadıkları sorunlar Nurdan Çiftci Emine Çamtosun İsmail Dündar Ayşehan Akıncı	61
Covid-19 Pandemisinin algoloji pratiğine etkileri: tek merkezli klinik çalışma sonuçları Burcu Özalp Horsanalı Hüsnü Yılmaz Kazım Koray Özgül Meltem Uyar Can Eyiğör	68
Gebelikte primer otoimmün trombositopeni: maternal ve fetal sonuçlar Fırat Ökmen Hüseyin Ekici Didem Gül Sarıtaş Metehan İmamoğlu Turnagül Eker Ahmet Mete Ergenoğlu	74
Hastanede yatan hastaların sağlık hizmetlerinde el hijyeni bilgilerinin değerlendirilmesi Hacer Deniz Özkaya Aslı Suner Çağrı Büke	81
Kısa İlaç Anketi'nin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Yasin Altun	95
COVID-19 aşısı programının farmakovijilansı hakkında hekim bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi Sema Ketenci Nazife Gökçe Akpınar Rukiye Çakır Çobanoğlu	103
Acil servise kafa travması ile başvuran hastaların yönetiminde optik sinir kılıf çapı ölçümünün değerlendirilmesi Özge Can Murat Ersel Sercan Yalçınlı Funda Karbek Akarca	112
Yaşlanan hemofili hastalarında multimorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı Eren Arslan Davulcu Zühal Demirci Güray Saydam Fahri Şahin	119
Perkütan akciğer iğne biyopsisi: teknik, komplikasyonlar ve tanıl etkinlik Emrah Akay Seren Mısırlı Gülen Demirpolat Nurhan Sarıoğlu Serpil Paksoy Erdoğan Bülbül Bahar Yanık	125
Bir üçüncü basamak merkezde subungual melanomların kapsamlı analizi: Amputasyon eski bir seçenek mi? Mehmet Emre Yeğin Vasif Mammadov Ege Topaloğlu Ersin Gür Yiğit Özer Tiftikcioğlu Tahir Gürler	134
Nadir paranazal sinüs kanserlerinde yeni tanımlanan reseptör tirozin kinaz mutasyonları ve potansiyel fonksiyonel etkileri Bakiye Göker Bağca Sercan Göde Gökşel Turhal Neslihan Pınar Özateş Ali Veral Cumhur Gündüz Çiğir Biray Avcı	139
Meme küçültme operasyonlarında çıkarılan doku miktarı ile semptomların değişmesi arasındaki ilişkinin araştırılması Burak Sercan Erçin Burak Ergün Tatar	155

OLGU SUNUMU

Gebelikte nadir bir akut karın nedeni: Spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü İlhan Hekimsoy Halil Bozkaya Özgür Çakmak Serkan Güneyl	161
---	-----

DERLEME

Lipodistrofili hastalarda insülin tedavisinin incelikleri İlgin Yıldırım Simsir Utku Erdem Soyaltın Sevki Cetinkalp Baris Akinci	164
--	-----

GÖRÜNTÜ SUNUMU

Teknesyum-99m işaretli Dimerkaptosüsinik asit renal kortikal sintigrafisi görüntüleme pelvik yerleşimli çapraz ektoptik böbreği taklit eden deforme mesane aktivitesi Fatih Tamer Bulent Yazıcı Aylin Oral Aysegül Akgün	169
--	-----

Cilt : 62

Sayı: 1

Mart - 2023



EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINEEge Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır/ *The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.*İmtiyaz Sahibi/ Publisher Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına/ *On behalf of Ege University Faculty of Medicine Cemil GÜRGÜN Dekan/ Dean*

Cilt / Volume: 62

Sayı / Issue: 1

Mart / March 2023

Sayfa / Pages: 1-171

Baş Editör / Editor-in-ChiefOkan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye***Editörler / Editors**Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / *Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye*Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / *Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye*Yusuf ÖZBEL- Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye*Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Türkiye*Yiğit UYANIKGİL- Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*Pervin KORKMAZ - Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye*İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / *Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye*Ahmet Özgür YENİEL - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye***Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians**Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye***Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board****Andy J. Francis**
*Hershey, USA***Mark J. Sedler**
*New York, USA***Sherif A. M. Shazly**
*Assiut, Egypt***Ala-Eddin Al Moustafa**
*Doha, Qatar***Marija Milic**
*Priština, Kosova***Siva Santosh Kumar Pentapati**
*Bhubaneswar, India.***Alp Can**
*Ankara, Türkiye***Mehmet Turgut**
*Aydın, Türkiye***Susana Biasutto**
*Cordoba, Argentina***Ammad Ahmad Farooqi**
*Lahore, Pakistan***Metin Özdemirli**
*Washington D.C, USA***Şükrü Emre**
*İzmir, Türkiye***Bülent Özpolat**
*Texas, USA***Mustafa Çıkrıkçıoğlu**
*Geneva, Switzerland***Tarık Tihan**
*California, USA***Eduardo Weruaga Prieto**
*Salamanca, Spain***Natasa Katanic**
*Belgrade, Serbia***Theodore G. Troupis**
*Athens, Greece***Fahri Şahin**
*İzmir, Türkiye***Ioannis Koutelidakis**
*Thessaloniki, Greece***Ulvi Bayraktutan**
*Nottingham, UK***Hossein Samadi Kafil**
*Tabriz, Iran***Özer Makay**
*İzmir, Türkiye***Ümit Ali Kayışlı**
*Tampa Florida, USA***J. Patrick Barbet**
*Paris, France***Reza Rahbarghazi**
*Tabriz, Iran***Utku Yavuz**
*Göttingen, Germany***Jose A. Karam**
*Texas, USA***Serap Arbak**
*İstanbul, Türkiye***Valeri Zakhartchenko**
*Munchen, Germany***Juzar Ali**
*New Orleans, USA***Sergii Cherenko**
*Kyiv, Ukraine***Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye**Telefon / Phone** : +90 232 390 31 03**E-posta / E-mail** : egedergisi35@gmail.com**Web adresi / URL** : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Türkiye Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 52149


Basım / Press


Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi
Merkez Kampüs Bornova -İzmir
Tel: 0 232 342 12 52
E-posta: basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr

Basım Tarihi / Date of Press

30.03.2023

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com adresine mesaj gönderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ
RESEARCH ARTICLES

Türk içecek resim setinin geerliği ve standardizasyonu: bilişsel yanlılık ölçümü ve modifikasyon paradigmaları için kontrollü resim seti*Validation of the Turkish beverage picture set: a controlled picture set for cognitive measurement and cognitive bias modification paradigms*

Sevgül Türkoğlu Ali Saffet Gönül Sonia Amado Mehmet ağdaş Eker 1

Effects of hyperbaric oxygen therapy on the morphological characteristics and survival of MCF-7 breast cancer cells*Hiperbarik oksijen tedavisinin MCF-7 meme kanseri hücrelerinin morfolojik özellikleri ve sağkalımı üzerindeki etkileri*Gürkan Yiğittürk Serkan Ergözen Hülya Elbe Anıl Yücel
Türker avuşoğlu Tuba Baygar Yiğit Uyanıkgil 12**Assessment of Resveratrol's effects comparatively with zinc in experimental rat testicular damage induced by Cyclophosphamide***Siklofosfamidin neden olduğu deneysel sıçan testis hasarında resveratrolün etkilerinin çinko ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi*Özlem Yılmaz Cansın Şirin Canberk Tomruk Elif Karadadaş
Burcu Denizlioğlu Gülinnaz Ercan Aslı Suner 18**Colpocleisis in the surgical treatment of pelvic organ prolapse: clinical experience***Pelvik organ sarkmasının cerrahi tedavisinde kolpokleizis: klinik deneyim*

Gökay Özçeltik 30

The role of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery training*Tiroid cerrahisi eğitiminde intraoperatif nöromonitörizasyonun rolü*Mehmet Üstün Korhan Tuncer Göksever Akpınar Buğra Sağlam
Necdet Güler Özer Makay 36**Endometrium karsinomlarında immünohistokimyasal olarak yanlış-eşleşme onarım (MMR) protein ekspresyonunun prognostik parametreler ile ilişkisinin araştırılması***Investigation of the association of immunohistochemical mismatch repair (MMR) protein expression with prognostic parameters in endometrial carcinomas*Gürdeniz Serin Pınar Savaş Necmettin Özdemir
Osman Zekioğlu Levent Akman 41

Naringin CCl₄ indüklü hepatosit hasarını endoplazmik retikulum stresini engelleyerek hafifletir <i>Naringin attenuates CCl₄-Induced hepatocyte damage through inhibiting endoplasmic reticulum stress</i> Umut Kerem Kolaç	48
The evaluation of the comparison between pre- and post-pandemic era regarding emergency psychiatric consultations <i>Acil psikiyatri konsültasyonlarının pandemi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirilmesi</i> Vildan Çakır Kardeş Gökçe Telli	55
Ana sınıfında veya ilkokulda okuyan tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocukların okulda hastalık yönetimi ile ilgili yaşadıkları sorunlar <i>Problems experienced in preschool and primary school children with type 1 diabetes mellitus regarding disease management at school</i> Nurdan Çiftci Emine Çamtosun İsmail Dünder Ayşehan Akıncı	61
Effects of Covid-19 pandemic on algology practice: single-center clinical study results <i>Covid-19 Pandemisinin algoloji pratiğine etkileri: tek merkezli klinik çalışma sonuçları</i> Burcu Özalp Horsanalı Hüsnü Yılmaz Kazım Koray Özgül Meltem Uyar Can Eyigör	68
Primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: maternal and neonatal outcomes <i>Gebelikte primer otoimmün trombositopeni: maternal ve fetal sonuçlar</i> Fırat Ökmen Hüseyin Ekici Didem Gül Sarıtaş Metehan İmamoğlu Turnagül Eker Ahmet Mete Ergenoğlu	74
Hastanede yatan hastaların sağlık hizmetlerinde el hijyeni bilgilerinin değerlendirilmesi <i>Assesment of knowledge of hand hygiene in health care settings among hospitalized patients</i> Hacer Deniz Özkaya Aslı Suner Çağrı Büke	81
Kısa İlaç Anketi'nin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği <i>Validity and reliability of the Turkish version of the Brief Medication Questionnaire</i> Yasin Altun	95
COVID-19 aşı programının farmakovijilansı hakkında hekim bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi <i>Evaluation of Physician's knowledge, attitudes and behaviors about the pharmacovigilance of the COVID-19 vaccine program</i> Sema Ketenci Nazife Gökçe Akpınar Rukiye Çakır Çobanoğlu	103
Acil servise kafa travması ile başvuran hastaların yönetiminde optik sinir kılıf çapı ölçümünün değerlendirilmesi <i>Evaluation of optic nerve sheath diameter in the management of patients with traumatic brain injury in emergency department</i> Özge Can Murat Ersel Sercan Yalçınlı Funda Karbek Akarca	112

Multimorbidities and polypharmacy in ageing hemophilia patients*Yaşlanan hemofili hastalarında multimorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı*

Eren Arslan Davulcu Zühal Demirci Güray Saydam Fahri Şahin 119

Perkütan akciğer iğne biyopsisi: teknik, komplikasyonlar ve tanısal etkinlik*Percutaneous lung needle biopsy: technique, complications and diagnostic accuracy*Emrah Akay Sergen Mısırlı Gülen Demirpolat Nurhan Sarıoğlu
Serpil Paksoy Erdoğan Bülbül Bahar Yanık 125**A comprehensive analysis of subungual melanomas in a tertiary center:
Is amputation outmoded?***Bir üçüncü basamak merkezde subungual melanomların kapsamlı analizi:
Amputasyon eski bir seçenek mi?*Mehmet Emre Yeğın Vasif Mammadov Ege Topaloğlu
Ersin Gür Yiğit Özer Tiftikcioğlu Tahir Gürler 134**Nadir paranasal sinüs kanserlerinde yeni tanımlanan reseptör tirozin kinaz
mutasyonları ve potansiyel fonksiyonel etkileri***Novel receptor tyrosine kinase mutations in rare paranasal sinus cancers and
their potential functional implications*Bakiye Göker Bağca Sercan Göde Göksel Turhal
Neslihan Pınar Özateş Ali Veral Cumhuriyet Gündüz
Çığır Biray Avcı 139**Meme küçültme operasyonlarında çıkarılan doku miktarı ile semptomların değişmesi
arasındaki ilişkinin araştırılması***Investigation of the relationship between the amount of tissue removed in breast
reduction operations and the change in symptoms*

Burak Sercan Erçin Burak Ergün Tatar 155

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

Gebelikte nadir bir akut karın nedeni: Spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü

An unusual reason for acute abdomen in pregnancy: Spontaneous renal calyceal diverticulum rupture

İlhan Hekimsoy

Halil Bozkaya

Özgür Çakmak

Serkan Güneyli

161

DERLEME

REVIEW

The subtleties of insulin treatment in patients with lipodystrophy

Lipodistrofili hastalarda insülin tedavisinin incelikleri

İlgin Yıldırım Simsir

Utku Erdem Soyaltın

Sevki Cetinkalp

Baris Akinci

164

GÖRÜNTÜ SUNUMU

IMAGE PRESENTATION

Deformed bladder activity mimicking pelvic crossed ectopic kidney on Technetium-99m labelled dimercaptosuccinic acid renal cortical scintigraphy

Teknesyum-99m işaretli Dimerkaptosüksinik asit renal kortikal sintigrafi görüntülemeye pelvik yerleşimli çapraz ektopik böbreği taklit eden deforme mesane aktivitesi

Fatih Tamer

Bulent Yazici





Aylin Oral

Aysegül Akgün

169

Türk İçecek Resim Setinin Geçerliliği ve Standardizasyonu: Bilişsel Yanlılık Ölçümü ve Modifikasyon Paradigmaları İçin Kontrollü Resim Seti

Validation of the Turkish Beverage Picture Set: A Controlled Picture Set for Cognitive Measurement and Cognitive Bias Modification Paradigms

Sevgül Türkoğlu¹  Ali Saffet Gönül¹  Sonia Amado²  Mehmet Çağdaş Eker¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada alkol içerikli uyarılara ilişkin bilişsel yanlılık ölçüm ve modifikasyonu araştırmalarında kullanılacak, Türk örneklemini üzerinde geçerliliği ve standardizasyonu yapılmış içecek resim seti oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Alkollü ve alkolsüz içecek resimleri 3 pasif bağlamda (dolu bir şişede içecek, boş bir bardakla dolu bir şişe ve dolu bir bardakla dolu bir şişe içecek) ve 3 aktif bağlamda (içecek servis edilirken, açılırken ve tüketilirken) fotoğraflanmıştır. Sonrasında 120 üniversite öğrencisine Alkol Kullanım Bozukluğu Tarama Testi, içecek resimlerini tanıma ve derecelendirme deneyleri uygulanmıştır.

Bulgular: Türk İçecek Resim Seti kolaylıkla tanınabilen, popülasyon tarafından sıklıkla tüketilen içecek resimlerinden oluşmaktadır. Alkollü içecek resimleri ağır içici grupta daha fazla içme isteği uyandırabilmiştir. Pasif bağlamda sunulan içecekler aktif resimlere göre daha hızlı tanınmıştır.

Sonuç: Türk İçecek Resim Seti, alkol bağımlılığında örtük bilişsel süreçleri araştırmak için çeşitli deneysel paradigmalarda kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Alkol, bilişsel yanlılık, resim seti, standardizasyon

ABSTRACT

Aim: In this study, a valid and standard Turkish Beverage Picture Set have been generated for using in alcohol cognitive bias measurement and cognitive bias modification research.

Materials and Methods: Both alcoholic and non-alcoholic beverages were photographed in 3 passive (full- bottle, bottle with empty glass, bottle with full glass) and 3 active (drinking, opening, serving) context. Consequently, Alcohol Use Identification Test, recognition and likert experiments were applied to 120 university students.

Results: Turkish Beverage Picture Set was recognized easily and all beverages were familiar to the population. Alcoholic beverage images aroused greater urge to drink in heavy drinkers compared to light drinkers. Also, images which were presented in passive context were recognized faster than the active context images.

Conclusion: Turkish Beverage Picture Set can be used in various experimental paradigms to investigate implicit cognitive process in alcohol addiction.

Keywords: Alcohol, cognitive bias, picture set, standardization

Sorumlu yazar: Sevgül Türkoğlu
Ege Üniversitesi, Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç
Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye
E-posta: sevgul_turkoglu@hotmail.com
Başvuru tarihi: 25.04.2022 Kabul tarihi: 06.08.2022

GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde gittikçe yaygınlaşan alkol kullanım bozukluğu sorunu araştırmacıları bu sorunun altında yatan psikolojik ve bilişsel nedenleri araştırarak yeni tedavi yöntemleri geliştirmeye yöneltmiştir. Bilişsel süreçler görsel uyarılar kullanılarak dolaylı görevler ile ölçülebilir veya manipüle edilebilir. Araştırmalarda en sık kullanılan paradigmlar Nokta Arama Testi (12), Uyarı- Tepki Uyumluluk Testi (1) ve Yaklaşma-Kaçınma Testidir (17). Bilgisayar aracılığıyla uygulanan bu testlerin sonucunda alkol kullanım bozukluğu tanısı almış kişilerin sağlıklı bireylere nazaran alkollü uyarılara karşı bilişsel yanlılıklarının olduğu (15,24,25) ve bu yanlılığının aşırma ile pozitif ilişkisi olduğu bulunmuştur (5-7, 20). Ayrıca, görsel uyarılar kullanılarak uygulanan bu testler yeni müdahale yöntemlerinden biri olan ve yaygın olarak alkol kullanım bozukluğu tanısı almış kişilerde araştırılan Bilişsel Yanlılık Modifikasyonu araştırmalarında da kullanılmaktadır. Bilişsel Yanlılık Modifikasyonu müdahalelerinin hepsi daha uygun davranış ve duygu düzenlemesini sağlamak amacıyla bilişsel önyargı/ bilişsel yanlılığı düzenlemeyi amaçlar. Çalışmalar bu yeni tedavi yönteminin alkol kullanımından kaçınma, nüks süresini uzatma ve aşırma seviyesini azaltmada yardımcı olduğunu göstermiştir (3,4,21,23,25). Bu tür müdahalelerin sonuçları bağımlılık tedavisi için umut verici olmayı başarmıştır. Bu nedenle bağımlılıkta bilişsel süreçler ve bilişsel yanlılık modifikasyonu konusu gün geçtikçe daha fazla araştırılmaya başlanmıştır.

Bilişsel yanlılık ölçümü ve modifikasyonu araştırmalarının güvenilirliği için kullanılan paradigmların görsel uyarıcıları (alkollü ve alkolsüz içecekler) alkol bağımlılığı olan kişilerin aşına oldukları, erişimde sorun yaşamadıkları ve standardizasyonu yapılmış içecek resim setinden oluşmalıdır (16). Son yıllarda, bilişsel yanlılık konusunu alkol kullanım sorunlarında araştıran deneylerde kullanılmak üzere standardizetleştirilmiş resim setleri oluşturulmaya başlanmıştır (11,14,16,22). İlgili literatür incelendiğinde, standartlaşmış içecek resim seti geçerliği ilk olarak 2015 yılında Pronk ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Amsterdam İçecek Seti (ABPS) olarak adlandırdıkları bu içecek setindeki alkollü ve alkolsüz içecek görselleri aktif (açarken, sunarken, içerken) ve pasif (şişe, şişe ve boş bardak, şişe ve dolu

bardak) bağlamda Alkol Kullanım Bozukluğu Tarama Testi (AUDIT) skorlarına göre hafif ve ağır içici olarak ayırdıkları bir grup üniversite öğrencisine içeceği içme isteklerini karşılaştırma amaçlı sunulmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre, ağır içici grup alkollü içecek resimlerine karşı hafif içici gruba göre daha fazla içme isteği duyarken; alkolsüz içeceklerin sunulduğu görsel uyarılarda böyle bir fark gözlemlenmemiştir. Gruplar arasındaki farkın temel sebebinin alkollü içecek resimlerinin ağır içici gruba özgü yarattığı bir etki olduğunun göstergesidir. Sonuç olarak bir resim setinin geçerli sayılabilmesi için en önemli kriter uyarıcıların içme isteğinde gruplar arası bir fark yaratıp yaratmadığına bakmaktır.

Ek olarak; Yapılan araştırmalarda uyarıcılar aktif (açarken, sunarken, içerken) ve pasif (boş şişe, şişe ve dolu bardak, şişe ve boş bardak) bağlamda fotoğraflanarak katılımcılara sunulmuştur. Bağlamın resimleri tanıma üzerine olan etkisine bakıldığında ABPS ve Avustralya İçecek Seti (OzBPS) araştırmalarında pasif resimler aktif resimlere göre daha kolay tanınmıştır. Pasif resimlerin daha kolay tanınmasının nedeninin algısal olarak aktif resimlere göre daha basit olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle örtük biliş çalışmaları, araştırmacılar aktif bağlamdaki resimlerden pasif bağlamdaki resimlerin kullanılmasını önermektedir (14,16). Standartlaşmış içecek resim setlerinde çalışılabilecek uyarıcılar popülasyon ve kültüre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yapılan geçerlik araştırmalarının uluslararası alanda uygulanabilirliği, bir ülkede etkili olan içecek görüntülerinin başka bir ülkede etkili olmayabileceğinden dolayı zorlaşmaktadır. Bu nedenle, her ülke alkol bilişsel yanlılığını araştırmak için kendi kültürlerine uygun içecek resim setlerini geliştirmiştir. Şu anda Türk araştırmacıların alkol bilişsel yanlılığını araştırırken kullanabileceği eşdeğer bir resim seti Türkiye’de yoktur. Türkiye’de alkol bilişsel yanlılık ve modifikasyonu araştırmaları için geçerli olabilecek bir içecek resim seti geliştirmek bu araştırmanın temel amacıdır. Bu bağlamda, Türkiye’de yaygın olarak bilinen ve tüketilen çeşitli alkollü ve alkolsüz içeceklerin fotoğrafları -ABPS ve OzBPS geçerlilik çalışmalarındaki yöntemle benzer bir şekilde (14,16)- aktif (içerken, açarken, sunarken) ve pasif (şişe, şişe ve boş bardak, şişe ve dolu bardak) formda çekilerek standardizasyonu yapılmış; ulusal bir uyarıcı seti oluşturulmuştur. Yine bu araştırmalara paralel olarak, ağır içici grubun hafif içici gruba göre

alkollü içecek resimlerine karşı daha fazla içme isteği duyacağı (2,8,9,10,13); pasif resimlerin aktif resimlere nazaran daha hızlı tanınacağı ve katılımcıların alkol tüketime miktarı ile alkollü içeceği içme isteklerinin pozitif ilişkili olacağı düşünölmüştür.

GEREÇ ve YÖNTEM

Katılımcılar

Araştırmanın örneklemi 19-28 yaş arası Ege Üniversitesi lisans öğrencileri tarafından seçkisiz olarak oluşturulmuştur. Araştırmaya toplam 120 gönüllü kişi katılmıştır. Katılımcı sayısı daha önce konuyla ilgili yapılan araştırmalar örnek alınarak belirlenmiştir (14,16) Araştırmanın 4 dışlama kriteri vardır. Bunlar; (i) son bir yıl içerisinde hiç alkol tüketmemiş olmak, (ii) nörolojik hastalık tanısı bulunması, (iii) psikoaktif ilaç kullanımının bulunması, (iv) görme bozukluğunun olmasıdır.

Bu kriterlerden herhangi birine sahip olan gönüllüler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Araştırma Tasarımı

Katılımcılar, 3 pasif bağlamda (dolu bir şişede içecek, boş bir bardakla dolu bir şişe ve dolu bir bardakla dolu bir şişe içecek) ve 3 aktif bağlamda (içecek servis edilirken, açılırken ve tüketilirken) toplamda 8 alkollü ve 8 alkolsüz içecek görmüştür. 8 alkollü ve 8 alkolsüz içki için, 4 alkollü içki tipinin (bira, şarap, rakı, viski) ve 4 alkolsüz içki tipinin (su, meşubat, kola, soğuk kahve) her birinden -ölkemizde en çok kullanılan markalar göz önünde tutularak- 2'şer marka seçilecek ve toplamda 49 alkollü 48 alkolsüz içecek resmi deneyde uyarıcı olarak kullanılmıştır (şekil-1).



şekil-1. Aktif ve pasif bağlamda sunulan Türk içecek Resim Seti uyarıcı örneklere.

Ölçüm Araçları

1. Alkol Kullanım Bozukluğu Tarama Testi (AUDIT)

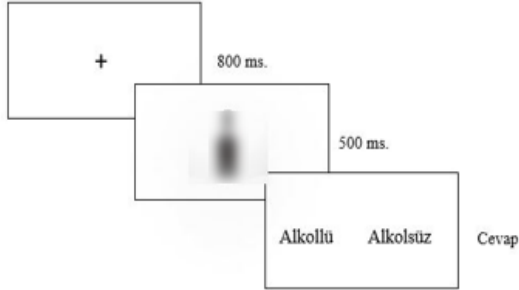
AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) alkolün bireye zararlarının saptanması ve bu kişilerin tanımlanması amacıyla geliştirilmiş, görüşmeciler tarafından uygulanan bir ölçektir (19). 10 sorudan oluşan ölçek; içme alışkanlığının, alkol tüketiminin ve alkole ilişkin sorunların belirlenmesinde kullanılır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlilik güvenilirlik alışması, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alkol Madde Araştırma ve Tedavi Merkezi'nde yatarak tedavi edilen ve

alkol kullanım bozukluğu tanısı olan 51 hastadan toplanan verilerle yapılmıştır (18).

2. Tanıma Görevi (Deney 1)

Deney 1'de katılımcıların sunulan içecek resimlerine karşı olan tepki süreleri kaydedilmiştir. Uyarıcıları sunmak için Opensesame 3.2.8 programı, masaüstü bir bilgisayar aracılığıyla kullanılmıştır. Öncelikle katılımcılara, deney boyunca alkollü veya alkolsüz içecek resimleri sunulanacağının ve görevlerinin sunulan içecek türünü (alkollü, alkolsüz) belirlemeleri olduğu bilgisi verilmiştir. Alkollü bir resim gösterildiğinde ekranın sol orta tarafında büyük harflerle yazılı

olan ALKOLLÜ seçeneğini seçmek için klavyenin sol ok tuşuna basmaları, alkolsüz bir resim gösterildiğinde ekranın sağ orta tarafında büyük harflerle yazılı olan ALKOLSÜZ seçeneğini seçmek için klavyenin sol ok tuşuna basmaları istenmiştir. Her deneme, 800 milisaniye (ms). fiksasyon işareti ile başlamış, daha sonra içecek resmi 500 ms. boyunca sunulmuştur. Uyarıcı sunum aralığı 500 ms. olarak belirlenmiştir. Her katılımcı için, doğru yanıt cevapları ve tepki süreleri kaydedilmiştir (Şekil- 2).



Şekil-2. Tanıma görevi deney akış şeması.

3. Derecelendirme Görevi (Deney 2)

Deney 2'de katılımcıların sunulan içecek resimlerine verdikleri puanlar kaydedilmiştir. Uyarıcıları sunmak için Deney 1'e benzer olarak, veriler Opensesame 3.2.8 programı, masaüstü bir bilgisayar aracılığıyla toplanmıştır. Tanıma görevinde sunulan fotoğrafların aynıları seçkisiz olarak 1500 ms. boyunca derecelendirme görevinde katılımcılara gösterilmiştir. Daha sonra katılımcılardan likert tipi beş soruyu soruyu cevaplandırmaları istenmiştir. Her resim için uyarılma düzeylerini ölçmek amacıyla katılımcılar sırasıyla; cevap puanlandırması 1'den (tamamen olumsuz) 5'e (tamamen olumlu) kadar olan bir skala üzerinde (i) *Bu içeceği gördüğünüzde ne hissettiniz?*; ve cevap puanlandırması 1'den (hiç yoğun değil) 5'e (son derece yoğun) kadar olan bir skala üzerinde (ii) *Hislerinizin yoğunluğu ne kadardı?* sorularını bilgisayar aracılığıyla cevaplamışlardır. Sonrasında ise katılımcıların o an resimdeki içkiyi içme dürtüsünü ölçmek amacıyla yanıtları 1 (kesinlikle hayır) ve 5 (çok fazla) arasında değişen (iii) *Bugün bu içkiyi içme isteğiniz ne kadar?* sorusuna cevap vermeleri istenmiştir. Son olarak, (iv) *Bu içeceği biliyor musunuz?* ve (vi) *Bu içeceği hiç içtiniz mi?* sorularını evet veya hayır şeklinde cevaplayarak deneyi bitirmişlerdir.

4. İşlem

Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu 70941619-100E.20344 sayılı etik kurul izni alınarak, çalışma 30.02.2020 – 01.09.2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllük esasına dayalıdır ve araştırmaya katılmayı kabul eden kişiler araştırmacı tarafından bilgilendirilmiştir. Çalışma popülasyonunu Ege Üniversitesi'nde okuyan 19-28 yaş arası lisans öğrencileri oluşturmuştur. Araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılara yasal hakları, deneyin amacı ve onlardan istenen görevle ilgili bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istenmiştir. Sonrasında araştırmacı tarafından hazırlanan demografik bilgi formundaki sorular sorularak katılımcıların araştırmaya dâhil edilip edilemeyeceği ile ilgili bilgi edinilmiştir. Araştırmaya katılımı uygun bulunan kişilere katılımcı numarası verilerek Alkol Kullanım Bozukluğu Tarama Testi (AUDIT) uygulanmıştır. Bu ölçeğin kesme noktası 8'dir. Ölçekten 8 altı puan alan katılımcılar hafif içici; 8 ve üstü puan alan katılımcılar ise ağır içici grubuna dâhil edilmiştir. Daha sonra, sessiz bir odada katılımcılardan bilgisayara 60 santimetre (cm.) uzaklıkta olacak şekilde oturarak tanıma görevini (Deney 1) yapmaları istenmiştir. Gerçek deneyden önce katılımcıların görevi daha iyi anlayabilmeleri adına 10 denemeli pratik aşaması araştırmacı rehberliğinde gerçekleştirilmiştir. Tanıma görevi yaklaşık olarak 15 dakika sürmüştür. Daha sonra derecelendirme görevi uygulanmıştır. 2 deney toplam 50 dakika sürmüştür.

5. Veri Analizi

İlk olarak, katılımcılar AUDIT puanlarına göre hafif veya ağır sosyal içici olarak guruplara ayrılmıştır. Daha sonra tanıma görevinde sunulan içki ve resim türlerinin alkol kullanım düzeyine bağlı olarak tepki sürelerinde ve içme isteğinde bir farklılaşma yaratıp yaratmadığına bakmak için 2 (grup: hafif ve ağır içiciler) x 2 (içki türü: alkollü ve alkolsüz) x 2 (resim türü: aktif ve pasif) karışık desen varyans analizi uygulanmıştır. Etkileşimi incelemek üzere gerçekleştirilen izleme testleri sonuçları F test olarak rapor edilmiştir.

Ayrıca, katılımcıların sürekli değişken olan AUDIT skorları ve içme isteği arasında bir ilişki olup olmadığına bakmak için Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm analizler SPSS programında yapılmış ve çıkan sonuçlar 0,05 alfa seviyesine göre rapor edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Özellikler

Araştırmaya toplamda 120 kişi katılmıştır. Katılımcılardan AUDIT skoru 8 ve üzeri olan 60 kişi (30 kadın, 30 erkek) ağır içici grubuna AUDIT skoru 8'in altında olan 60 kişi (30 kadın, 30 erkek) ise hafif içici grubuna alınmıştır. Grupları eşit oranda tutabilmek için 60 hafif içici kişinin verisi tamamlandıktan sonra AUDIT skoru 8 ve altı olan gönüllü katılımcılar ağır içici alım kriterlerini karşılamadığı için araştırmaya dahil edilmemiştir. Her iki grupta da katılımcıların %50'si erkek, diğer %50'si kadındır ve gruplar arası cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir $\chi^2(1) = 0,00, p > 0,05$. Ayrıca, ağır içici grubun %86,7'si lisans, %13,3'ü yüksek lisans mezunuyken; hafif içici grubun %93,3'ü lisans, %6,7'si ise yüksek lisans mezunudur ve gruplar arası eğitim seviyesi

açısından bir fark yoktur $\chi^2(1) = 1,48, p > 0,05$. İki grubu madde kullanımı açısından karşılaştırdığımızda ağır içici grubun %33,3'ü madde kullanırken hafif içici grubun %10'u madde kullanmaktadır $\chi^2(1) = 9,62, p > 0,05$.

Ağır içici grubun AUDIT ortalaması 12,52 ($\pm 4,18$) iken hafif içici grubun AUDIT ortalaması 2,92 ($\pm 1,99$) ve iki grubun alkol tüketme alışkanlıkları arasında anlamlı bir fark vardır $t(118) = 16,07, p < 0,05$. Ağır içici grubun yaş ortalaması 24,57 ($\pm 2,61$) iken hafif içici grubun yaş ortalaması 24,4 ($\pm 1,94$)' tür ve grupların yaşları istatistiksel olarak birbirinden farklı değildir $t(118) = 0,40, p > 0,05$. Son olarak, ağır içici grubun alkol kullanım süresi 9,02 ($\pm 3,05$); hafif içici grubun alkol kullanım süresi 24,4 ($\pm 1,94$)' tür ve alkol kullanım süresi açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanamamıştır $t(118) = 5,66, p > 0,05$. (Tablo- 1).

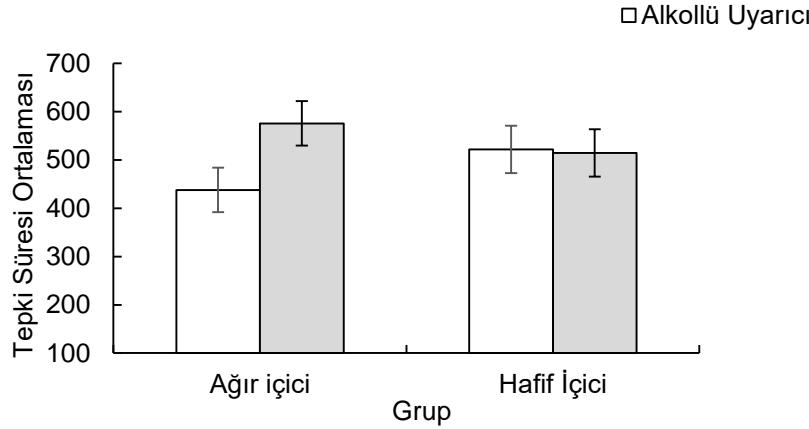
Tablo-1. Katılımcıların demografik bilgileri. (Standart sapma veya yüzdelerle değerleri ile).

Değişkenler	Grup		$\chi^2 / t (p)$
	Ağır İçici N = 60	Hafif İçici N = 60	
Yaş	24,57 (2,61)	24,4 (1,94)	0,40 (0,09)
AUDIT skor	12,52 (4,18)	2,92 (1,99)	16,07 (0,00)
Alkol kullanım süresi	9,02 (3,05)	5,72 (3,34)	5,66 (0,84)
Kadın	30 (%50)	30 (%50)	0,00 (0,00)
Erkek	30 (%50)	30 (%50)	
Lisans	52 (%86,7)	56 (%93,3)	1,48 (0,22)
Yüksek lisans	8 (%13,3)	4 (%6,7)	
Madde Kullanımı Var	20 (%33,3)	6 (%10)	9,62 (0,02)
Madde Kullanımı Yok	40 (%66,7)	54 (%90)	

Tanım Görevi Ortalama Tepki Süresi Sonuçları (Deney 1)

Yapılan 2 (grup: hafif ve ağır içiciler) x 2 (içki türü: alkollü ve alkolsüz) x 2 (resim türü: aktif ve pasif) karışık desen varyans analizi sonucunda içki türü ve grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim bulunmuştur, $F(1,118) = 25,64, p < 0,05, \eta^2 = 0,18$. Katılımcıların ortalama tepki süreleri milisaniye (ms.) cinsinden kaydedilmiş ve ms. olarak rapor edilmiştir. Şekil-3'te görüldüğü gibi

ağır içici kişilerin alkollü uyarıcı denemeleri ($M = 437,72, SE = 23,51$) ve alkolsüz uyarıcı denemeleri ($M = 575,86, SE = 25,04$) arasındaki ortalama tepki süresi farkı hafif içici kişilerin alkollü uyarıcı denemeleri ($M = 521,88, SE = 23,51$) ve alkolsüz uyarıcı denemeleri ($M = 514,78, SE = 25,04$) arasındaki ortalama tepki süresi farkından daha fazladır. Yani, ağır içici kişiler alkollü resimleri alkolsüz resimlere göre daha hızlı tanıyorken, hafif içici grupta böyle bir tepki süresi farkı gözlemlenmemiştir.



Şekil-3. İçki türüne bağlı olarak gruplar arası ortalama (%95 ile) tepki süresi.

Ayrıca, içki türünün ortalama tepki süresine olan ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır, $F(1,118) = 20,87$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,15$. Alkollü uyarıcıların ($M = 479,80$, $SE = 16,62$) ortalama tepki süresi, alkolsüz uyarıcıların ($M = 545,32$, $SE = 17,68$) ortalama tepki süresine nazaran daha hızlıdır. Ayrıca resim türünün ortalama tepki süresine olan ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, $F(1,118) = 33,68$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,22$. Pasif resimlerin ($M = 483,99$, $SE = 15,27$) ortalama tepki süresi, aktif resimlerin ($M = 541,13$, $SE = 17,36$) ortalama tepki süresine göre daha hızlıdır. Yani, pasif resimler aktif resimlere göre daha kolay ayırt edilmiştir (Tablo- 2).

Uyarıcıların tanınabilirliğinin analizi için tanıma görevi ortalama tepki süresi ve doğru cevap sayıları yüzdeleri incelenmiştir. Buna göre, uyarıcıların tanınabilirlik doğruluğu %95,65 ($\pm 0,15$) oranındayken, ortalama tepki süresi ise 512,56 ($\pm 15,53$) olarak bulunmuştur (Tablo- 2).

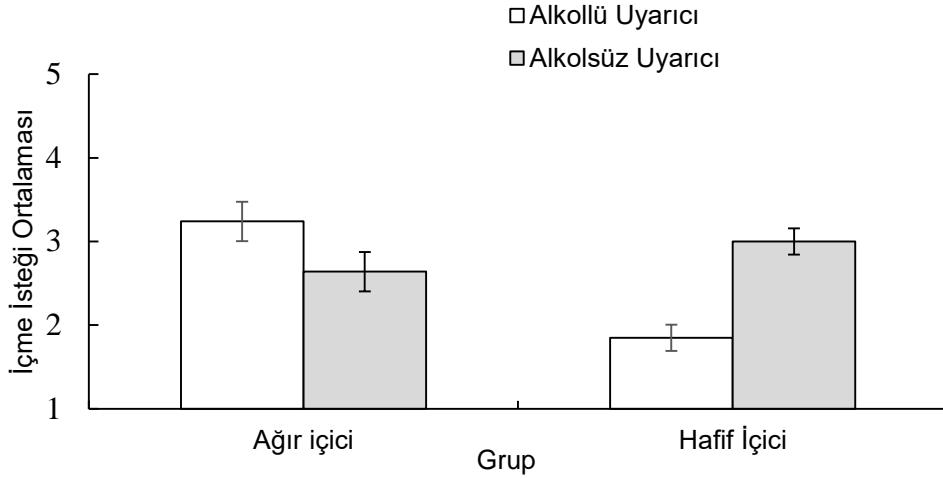
Tablo-2. Tanıma Görevinde Kullanılan Ölçümlerin Ortalamaları ve Standart Hataları

Ölçüm	Tanıma Görevi					
	Tüm Uyarıcılar	Doğru Cevap Sayısı (yüzdeler)	Alkollü	Alkolsüz	Aktif	Pasif
Tepki Süresi (ms.)	512,56	95,65	479,80	483,99	541,13	483,99
Standart Sapma	15,53	0,15	16,62	17,68	17,36	15,27

Derecelendirme Görevi İçme İsteği Analiz Sonuçları

Yapılan 2 (grup: hafif ve ağır içiciler) x 2 (içki türü: alkollü ve alkolsüz) x 2 (resim türü: aktif ve pasif) karışık desen varyans analizi sonucunda içki türü ve grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim bulunmuştur, $F(1,118) = 75,67$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,39$. Şekil-4'te görüldüğü gibi ağır içici kişilerin alkollü uyarıcıları içme isteği ($M = 3,24$,

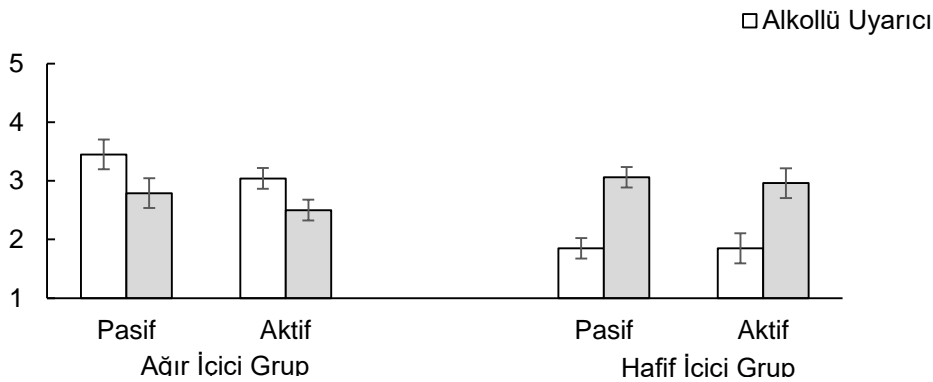
$SE = 0,12$) alkolsüz uyarıcıları içme isteğinden daha fazlayken ($M = 2,64$, $SE = 0,08$); hafif içici kişilerin alkollü uyarıcıları içme isteği ($M = 1,85$, $SE = 0,12$) alkolsüz uyarıcıları içme isteğinden ($M = 3,00$, $SE = 0,08$) daha azdır. Yani, hafif içici kişiler alkolsüz resimlere alkollü resimlere nazaran daha fazla içme isteği gösterirken; ağır içici kişiler alkollü resimlere karşı alkolsüz resimlere nazaran daha fazla içme isteği duymuştur.



Şekil- 4. İçki türüne bağlı olarak gruplar arası ortalama (%95 ile) içme isteği.

Ayrıca, resim türü (aktif ve pasif) ve grup (hafif içici ve ağır içici) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim vardır, $F(1,118) = 24,23$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,17$. Resim türüne bağlı olarak ağır içici grubundaki kişilerin içme isteklerinde fark görünürken, $F(1,118) = 61,78$, $MD = 0,35$, $SE = 0,05$, $p < 0,05$; hafif içici grubundaki kişilerin resim türüne bağlı olarak içme isteklerinde bir fark gözlemlenmemiştir, $F(1,118) = 0,81$, $MD = 0,04$, $SE = 0,05$, $p > 0,05$. Yani, ağır içici kişilerin pasif resimler ($M = 3,12$, $SE = 0,08$) ve aktif resimler ($M = 2,77$, $SE = 0,07$) arasındaki içme isteği farkı hafif içici kişilerin pasif resim denemeleri ($M = 2,44$, $SE = 0,08$) ve aktif resim denemeleri ($M = 2,40$, $SE = 0,07$) arasındaki içme isteği farkından anlamlı olarak daha fazladır. İçme isteği ortalamasına bakıldığında, ağır içici kişiler pasif resimlere karşı daha fazla içme isteği duymuştur. Yapılan üç yönlü

etkileşim analizi istatistiksel olarak anlamlıdır, $F(1,118) = 17,53$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,13$. Şekil-5'te görüldüğü gibi ağır içici grup pasif resimlere karşı alkollü içecek koşulunda da ($M = 3,45$, $SE = 0,13$), alkolsüz içecek koşulunda da ($M = 2,79$, $SE = 0,09$) alkollü içecek koşulundaki aktif resimlere ($M = 3,04$, $SE = 0,11$) ve alkolsüz içecek koşulundaki aktif resimlere ($M = 2,50$, $SE = 0,09$) nazaran daha fazla içme isteği duymuştur. Ancak hafif içici grup için alkollü içecek koşulundaki pasif resim ($M = 1,85$, $SE = 0,13$) ve aktif resim ($M = 1,84$, $SE = 0,11$) arasında; alkolsüz içecek koşulundaki pasif resim ($M = 3,04$, $SE = 0,09$) ve aktif resim ($M = 2,96$, $SE = 0,09$) arasında böyle bir fark gözlemlenmemiştir.



Şekil-5. İçki türüne ve resim türüne bağlı olarak gruplar arası ortalama (%95 ile) içme isteği.

Ek olarak, içki türünün içme isteğine olan ana etkisi, $F(1,118) = 7,53, p < 0,05, \eta^2 = 0,06$, resim türünün içme isteğine olan ana etkisi, $F(1,118) = 38,36, p < 0,05, \eta^2 = 0,25$ ve grubun içme isteğine olan ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır, $F(1,118) = 26,09, p < 0,05$.

Derecelendirme Görevi Affektif Durum Analiz Sonuçları

Derecelendirme görevi affektif durum sonuçları içme isteği sonuçlarıyla paralel çıkmıştır. İçme isteği analiziyle benzer olarak affektif durum içi de 2 (grup: hafif ve ağır içici) x 2 (resim türü: aktif ve pasif) x 2 (içecek türü: alkollü ve alkolsüz) karışık desen varyans analizi uygulanmıştır.

Analiz sonuçlarına göre, grubun affekt üzerine olan ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır, $[F(1,118) = 7,00, p < 0,05, \eta^2 = 0,06]$. Uyarıcıların ağır içici grupta yarattığı affektif etki ($M = 3,37, SE = 0,06$), hafif içici gruba ($M = 3,14, SE = 0,06$) nazaran daha olumludur.

İkincisi, resim türünün de affektif durum üzerine olan ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır, $[F(1,118) = 37,53, p < 0,05, \eta^2 = 0,24]$. Pasif resimlerin yarattığı olumlu affekt ($M = 3,35, SE = 0,05$), aktif resimlerin ($M = 3,16, SE = 0,05$) yarattığı olumlu affektten daha fazladır. Yani, aktif resimler pasif resimlere göre affektif durumu daha olumlu hale getirmiştir.

Üçüncüsü, içecek türünün affektif durum üzerine olan ana etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, $[F(1,118) = 0,54, p > 0,05]$.

Yapılan etkileşim analizleri sonucunda içecek türü ve grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim vardır, $[F(1,118) = 79,83, p < 0,05, \eta^2 = 0,40]$. Sonrasında ana etki analizi uygulanarak her bir içecek türü gruplar arası karşılaştırılmıştır. Devam analizi sonuçlarına göre içecek türüne bağlı olarak ağır içici grubun da, $[F(1,118) = 60,64, MD = 1,05, SE = 0,13, p < 0,05]$; hafif içici grubun da, $[F(1,118) = 9,70, MD = 0,57, SE = 0,13, p < .05]$ içme isteğinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Alkollü uyarıcıların ağır içici kişiler üzerinde yarattığı olumlu affekt ($M = 3,74, SE = 0,10$) alkolsüz uyarıcıların yarattığı olumlu affekten daha fazlayken ($M = 3,00, SE = 0,09$); hafif içici kişilerde alkollü uyarıcıların yarattığı olumlu affekt ($M = 2,70, SE = 0,10$) alkolsüz uyarıcıların yarattığı olumlu affektten ($M = 3,57, SE = 0,09$) daha azdır. Yani, hafif içici kişiler alkolsüz resimlere karşı alkollü resimlere nazaran daha olumlu yaklaşırken; ağır içici kişiler alkollü resimlere karşı

alkolsüz resimlere nazaran daha olumlu bir his duymuştur.

Ayrıca, resim türü ve grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim vardır, $[F(1,118) = 34,07, p < 0,05, \eta^2 = 0,22]$. Devam analizi sonuçlarına göre resim türüne bağlı olarak ağır içici grubundaki kişilerin içme isteklerinde fark görünürken, $[F(1,118) = 20,74, MD = 0,41, SE = 0,09, p < 0,05]$; hafif içici grubundaki kişilerin resim türüne bağlı olarak içme isteklerinde bir fark gözlemlenmemiştir, $[F(1,118) = 0,40, MD = 0,06, SE = 0,09, p > 0,05]$. Ağır içici kişilerin pasif resimler ($M = 3,55, SE = 0,06$) ve aktif resimler ($M = 3,19, SE = 0,07$) arasındaki affektif durum farkı hafif içici kişilerin pasif resim denemeleri ($M = 3,14, SE = 0,06$) ve aktif resim denemeleri ($M = 3,14, SE = 0,07$) arasındaki affektif durum farkından daha fazladır.

Ek olarak, resim türü ve içecek türü arasında $[F(1,118) = 2,43, p > 0,05]$ istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim saptanamamıştır.

Yapılan üç yönlü etkileşim analizi istatistiksel olarak anlamlıdır, $[F(1,118) = 21,39, p < 0,05, \eta^2 = 0,15]$. Başka bir deyişle, resim türü ve içecek türü etkileşimi gruplar arası farklılık göstermektedir. Devam analizi sonuçlarına göre ağır içici grupta alkollü uyarıcılar aktif resim ve pasif resim koşullarına göre kıyaslandığında arada anlamlı bir etkileşim bulunmuştur, $[F(1,118) = 76,10, MD = 0,43, SE = 0,05, p < 0,05, \eta^2 = 0,39]$. İkinci zıtlık analizi, ağır içici grupta alkolsüz uyarıcıları aktif resim ve pasif resim koşullarını karşılaştırmıştır ve yapılan analiz anlamlı çıkmıştır $[F(1,118) = 48,72, MD = 0,29, SE = 0,04, p < .05, \eta^2 = 0,29]$. Ancak hafif içici grup için yapılan zıtlık analizinde alkollü uyarıcılar aktif resim ve pasif resim koşulları arasında kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmemiştir $[F(1,118) = 0,29, MD = 0,03, SE = 0,05, p > 0,05]$. Son yapılan zıtlık analizi hafif içici grupta alkolsüz uyarıcıların aktif resim ve pasif resim koşullarında karşılaştırılmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır $[F(1,118) = 1,38, MD = ,04, SE = ,04, p > 0,05]$. Ağır içici grup pasif resimlere karşı alkollü içecek koşulunda da ($M = 3,96, SE = 0,10$), alkolsüz içecek koşulunda da ($M = 3,15, SE = 0,08$) alkollü içecek koşulundaki aktif resimlere ($M = 3,53, SE = 0,09$) ve alkolsüz içecek koşulundaki aktif resimlere ($M = 2,86, SE = ,09$) nazaran daha fazla içme isteği duymuştur. Ancak hafif içici grup için alkollü içecek koşulundaki pasif resim ($M = 2,69, SE = 0,10$) ve aktif resim ($M = 2,71, SE = 0,09$) arasında; alkolsüz içecek koşulundaki aktif resim ($M = 3,60$

SE = 0,08) ve pasif resim (M = 3,55, SE = 0,09) arasında böyle bir fark gözlemlenmemiştir.

Aşinalık Analiz Sonuçları

Uyarıcıların aşinalık analizi için derecelendirme görevinde sorulan “daha önce tüketim durumu ve içeceği bilip bilmeme durumu” soruların

yüzdeleri incelenmiştir. Buna göre, uyarıcıların bilinme oranı %97,93 (0,15); tüketim oranı ise 91,92 (0,31) olarak bulunmuştur (Tablo- 3).

Tablo-3. Derecelendirme görevinde kullanılan ölçümlerin yüzdeleri ve standart hataları.

Ölçüm	Derecelendirme Görevi	
	İçkiyi Bilme	İçkiyi Tüketme
Yüzelik	97,93	91,92
Standart Hata	0,15	0,31

İçme İsteği ve AUDIT İlişkisi

Analiz sonuçlarına göre, katılımcıların AUDIT skorları ile alkollü içki içme isteği arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki vardır; Pearson korelasyonu $r = 0,67$, $p < 0,05$ olarak bulunmuştur. Yani, kişilerin AUDIT skorları arttıkça alkollü içkiyi içme istekleri de artmıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda farklı ülkelerde geliştirilen standart alkol resim setlerinin Türk kültürüne ve popülasyonuna özgün halinin tasarlanarak geliştirilmesi bu çalışmanın temel amacıdır. Bu amaçla, 8 alkollü 8 alkolsüz içecek resmi aktif ve pasif bağlamda fotoğraflanarak tanınma hızına ve uyandırdığı içme isteğine bakılmıştır. Sonuçlar genel olarak ABPS ve OzBPS çalışmalarıyla paralel bulunmuştur.

Resimlerin tanınma hızı ve doğruluk sayısı yüksek bulunmuştur. Yani, uyarıcılar bilişsel yanlılığı ölçen çeşitli deneysel paradigmalarda güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca uyarıcıların aşinalık ve tüketim oranları da genel olarak yüksek çıkmıştır. Bu sonuç kullanılan içeceklerin Türk örnekleminin tarafınca bilindiği ve sıklıkla tüketildiği anlamına gelmektedir.

Bağlam etkisine baktığımızda, grup ve içki türünden bağımsız olarak pasif resimler aktif resimlere göre daha hızlı tanınmıştır. Amsterdam İçecek Resim Seti (ABPS) ve Avustralya İçecek Resim Seti (OzBPS) çalışmalarına benzer olan bu sonuç, pasif resimlerin aktif resimlere göre algısal olarak daha basit olduğunu destekler niteliktedir. Ancak bağlamın gruplar arası içme isteği üzerindeki etkisine baktığımızda ağır içici grubun

aktif resimlere karşı daha fazla içme isteği duyduğu sonucu bulunmuştur. Bulduğumuz bu sonuç literatürle paralel değildir. Önceki araştırmalara bakıldığında alkol bağımlısı kişilerin pasif resimlere daha fazla içme isteği duyarken ağır veya hafif içici kişilerin aktif resimlere karşı daha fazla içme dürtüsü duyduğu bilinmektedir (10). İçecek resim seti araştırmalarında ise alkol kullanım bozukluğu olan kişiler araştırmaya dahil edilmeyerek hafif ve ağır içiciler arasında geçerlik çalışmaları yapılmıştır. Araştırmaların sonucunda bağlam etkisinin gruplar üzerinde bir farkı bulunmamıştır (14,16). ABPS ve OzBPS çalışmalarını örnek olarak araştırdığımız Türk İçecek Resim Seti geçerliliği çalışmasında bu çalışmalara benzer olarak çalışmayı üniversite öğrencilerinden oluşan hafif ve ağır içici iki grup oluşturulmuştur. Diğer iki araştırmayla benzer özellikte oluşturulmuş olan gruplara rağmen, literatür bulgularıyla eşleşmeyen bu farkın altında yatan nedenleri tatmin edici olarak açıklayamamaktayız.

Son ve en önemli bulgu, ağır içici grup hafif içici gruba nazaran alkollü içeceklere karşı daha fazla içme isteği duymuştur. Elde edilen bu sonuç alkollü uyarıcıların içme seviyesine bağlı olarak kişiler üzerinde içme isteği açısından bir fark yarattığını göstermektedir. Böylelikle uyarıcıların geçerliliği için olan en önemli kriter sağlanmıştır (14,16). Sonuç olarak Türk İçecek Resim Seti alkol bilişsel yanlılığı araştırmalarında Türk araştırmacılar tarafınca kullanılabilir; geçerli bir resim seti olduğu sonucuna varılabilir.

Her araştırmada olduğu gibi bu araştırmada da bir çok sınırlılık vardır. Bunlardan birincisi, araştırmaya belirli yaş grubundan üniversite öğrencisi katılmıştır. Bir geçerlik çalışmasının

genellenabilirliğinin güçlü olabilmesi için araştırmaya farklı bölgelerden farklı yaş gruplarının araştırmaya katılması gerekmektedir. İkincisi, araştırmada hafif ve ağır içici olarak iki grup vardır. Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin alkollü ve alkolsüz resimlere karşı hafif ve ağır içici gruptan daha farklı içme isteği duyduğu bilinmektedir (10). Gelecek araştırmalarda alkol kullanım bozukluğu tanılı kişilerin de üçüncü bir grup olarak araştırmaya katılması içecek resimlerinin yarattığı içme isteği ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmesi bakımından yararlı olabilir (14).

SONUÇ

Bu araştırmada daha önce benzerleri olan ABPS ve OzBPS'nin replike edilerek Türk örnekleme üzerinde kullanılabilir ulusal bir içecek resim seti oluşturulmuştur. Sonuçlar, kullanılan

uyarıcıların geçerli, kolaylıkla tanınan ve Türk örnekleme tarafınca sıklıkla tüketilen içeceklerden oluştuğunu göstermektedir. Bu bağlamda, geçerliği kanıtlanan bu uyarılar alkol bağımlılığının altında yatan bilişsel nedenleri araştırmada ve tedavi etmede kullanılabilir özellikte sahiptir.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Uzman Hekim Cenani Hepdurgun'a Türk İçecek Resim Seti araştırması henüz taslak aşamasındayken yaptığı değerli katkılardan dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. De Houwer J, Crombez G, Baeyens F, Hermans D. On the generality of the affective Simon effect. *Cognition Emotion* 2001;15:189–206.
2. Drobos DJ. Cue reactivity in alcohol and tobacco dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002; 2:1928–9.
3. Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Approach bias modification in alcohol dependence: Do clinical effects replicate and for whom does it work best? *Developmental Cognitive Neuroscience* 2013;4:38–51.
4. Fadardi JS, Cox WM. Reversing the sequence: reducing alcohol consumption by overcoming alcohol attentional bias. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;101(3):137–45.
5. Field M, Mogg K, Bradley BP. Cognitive bias and drug craving in recreational cannabis users. *Drug Alcohol Dependence* 2004;9;74(3):105–11.
6. Field M, Eastwood B. Experimental manipulation of attentional bias increases the motivation to drink alcohol. *Psychopharmacology (Berl.)* 2005;183(3):350–7.
7. Field M, Christiansen P, Cole J, Goudie A. Delay discounting and the alcohol Stroop in heavy drinking adolescents. *Addiction* 2007;102(4):579–86.
8. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobos DJ, Lorberbaum JP, Vincent, DJ. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:345–52.
9. Grüsser SM, Heinz A, Flor H. Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts. *Journal of Neural Transmission* 2000;107:715–20.
10. Lee E, Namkoong K, Lee CH, An SK, Lee BO. Differences of photographs inducing craving between alcoholic and non-alcoholics. *Yonsei Medical Journal* 2006;47(4):491–7.
11. López-Caneda E, Carbia C. The Galician beverage picture set (GBPS): A standardized database of alcohol and non-alcohol images. *Drug and Alcohol Dependence* 2018;184(1):42–7.
12. Macleod C, Mathews A, Tata P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 1986;95(1):15-20.
13. Nees F, Diener C, Smolka MN, Flor H. The role of context in the processing of alcohol-relevant cues. *Addiction Biology* 2012;17:441–51.
14. Onie S, Gong S, Manwaring E, Grageda D, Webb K, Yuen WS, Most SB. Validation of the Australian beverage picture set: A controlled picture set for cognitive bias measurement and modification paradigms. *Australian Journal of Psychology* 2020;72(2):223–32.
15. Palfai TP, Ostafin BD. Alcohol-related motivational tendencies in hazardous drinkers: Assessing implicit response tendencies using the modified IAT. *Behaviour Research and Therapy* 2003;41(10):1149- 62.


16. Pronk T, van Deursen DS, Beraha EM, Larsen H, & Wiers RW. Validation of the Amsterdam beverage picture set: A controlled picture set for cognitive bias measurement and modification paradigms. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2015;39:2047–55.
17. Rinck M, Becker ES. Approach and avoidance in fear of spiders. *Behav Ther Exp Psychiatry* 2007;38(2):105-20.
18. Saatçioğlu Ö, Evren C, Çakmak D. Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türkiyede Psikiyatri* 2002;4(2-3):107-13.
19. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption II. *Addiction* 1993;88:791–804.
20. Sayette MA, Monti PM, Rohsenow DJ, Gulliver SB, Colby SM, Sirota AD, Niaura R, Abrams DB. The effects of cue exposure on reaction time in male alcoholics. *J. Stud. Alcohol*.1994;55(5):629-33.
21. Schoenmakers T, de Bruin M, Lux IF, Goertz AG, Van Kerkhof DH, Wiers RW. Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2010;109(1-3):30–6.
22. Stauffer CS, Dobberteen L, Woolley JD. American alcohol photo stimuli (AAPS): A standardized set of alcohol and matched non-alcohol images. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2017;43(6):647–55.
23. Wiers RW, Stacy AW. Implicit cognition and addiction. *Current Directions in Psychological Science* 2006;15:292–6.
24. Wiers RW, Rinck M, Dictus M, van den Wildenberg E. Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes, Brain & Behavior* 2009;8(1):101-6.
25. Wiers RW, Rinck M, Kordts R, Houben K, Strack F. Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction* 2010;105(2):279-87.


Effects of hyperbaric oxygen therapy on the morphological characteristics and survival of MCF-7 breast cancer cells

Hiperbarik oksijen tedavisinin MCF-7 meme kanseri hücrelerinin morfolojik özellikleri ve sağkalımı üzerindeki etkileri

Gürkan Yiğittürk¹ 

Serkan Ergözen² 

Hülya Elbe¹ 

Anıl Yücel¹ 

Türker Çavuşoğlu⁴ 

Tuba Baygar³ 

Yiğit Uyanıkgil⁵ 

¹ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Mugla Sıtkı Koçman University, Mugla, Türkiye

² Department of Underwater and Hyperbaric Medicine, Mugla Sıtkı Koçman University, Mugla, Türkiye

³ Research Laboratories Center, Material Research Laboratory, Mugla Sıtkı Kocman University, Mugla, Türkiye

⁴ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Izmir Bakırçay University, Izmir, Türkiye

⁵ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the effects of hyperbaric oxygen therapy at different pressure values on cell morphology and cell survival in the MCF-7 breast cancer cell line.

Materials and Methods: The experimental groups were formed by applying 100% oxygen to MCF-7 breast cancer cells at 1.5, 2, and 2.5 atmospheres for 2 hours. The control group did not receive treatment. At the end of the experiment, cell survival was investigated by CCK-8 analysis, cell shapes were determined by cresyl violet staining, and cell surface morphologies were determined by scanning electron microscope.

Results: Cell viability was significantly reduced at atmospheric pressure of 1.5, 2, and 2.5 compared to the control group ($p < 0.005$). As pressure increased, the surface area of the cell decreased, nuclear condensation increased, and the cell borders became irregular. Cell membrane bleb and cell membrane porosity increased at 2 and 2.5 atmospheres.

Conclusion: Hyperbaric oxygen therapy severely reduces the viability of MCF-7 breast cancer cells under increased pressure. It can induce apoptosis and change the shape and surface morphology of MCF-7 breast cancer cells. Although further studies are needed, our study supports the potential use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of breast cancer.

Keywords: Breast cancer; MCF-7; Hyperbaric oxygen therapy; Scanning electron microscope; CCK-8

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, MCF-7 meme kanseri hücre hattına farklı basınçlar altında uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinin hücre morfolojisi ve hücre sağkalımı üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: MCF-7 meme kanser hücrelerine 1,5, 2 ve 2,5 atmosfer basınç altında 2 saat boyunca %100 oksijen uygulanarak deney grupları oluşturuldu. Kontrol grubuna ise herhangi bir tedavi uygulanmadı. Deney sonunda; hücre sağkalımları CCK-8 analizi hücre şekilleri kristal viyole boyama ve hücre yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu ile belirlendi.

Corresponding author: Gürkan Yiğittürk
Department of Histology and Embryology, Faculty of
Medicine, Mugla Sıtkı Koçman University, Mugla, Türkiye
E-mail: yigitturk.gurkan@gmail.com
Application date: 05.10.2022 Accepted: 27.12.2022

Bulgular: Hücre canlılığı, kontrol grubuna kıyasla 1,5, 2 ve 2,5 atmosfer basıncında önemli ölçüde azaldı ($p < 0.005$). Basınç arttıkça hücre yüzey alanının azaldığı, nükleer yoğunlaşmanın arttığı ve hücre sınırlarının düzensizleştiği görüldü. İki ve 2,5 atmosfer basınçta, hücre zarının kabarcık şekilli protrüzyonu ve porasyonunda artış tespit edildi.

Sonuç: Hiperbarik oksijen tedavisi artan basınçla orantılı olarak MCF-7 meme kanseri hücrelerinin canlılığını ciddi şekilde azaltır. Hücre şeklini ve yüzey morfolojilerini değiştirir. MCF-7 meme kanseri hücrelerinde apoptozu tetikleyebilir. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, çalışmamız meme kanseri tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin kullanım potansiyelini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri; MCF-7; Hiperbarik oksijen tedavisi; Taramalı elektron mikroskobu; CCK-8.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer diagnosed among women and represents more than one of the ten new cancers diagnosed each year. In 2020, approximately 2.26 million women have been diagnosed with breast cancer and 685 000 deaths were reported worldwide (1). Surgery is usually the first step in breast cancer treatment. It is followed by chemotherapy or radiation therapy or, in some cases, by hormones or targeted treatments (2). Researchers are looking for better ways of treating breast cancer and managing the side effects of treatment. Today, breast cancer research is focused on applications to induce apoptosis, reduce inflammation, and prevent metastasis. Cancer cell lines are widely used to study the biological mechanisms of cancer.

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment that increases the amount of oxygen dissolved in tissues by breathing pure oxygen at higher than normal atmospheric pressure. Depending on the reason for HBOT, the treatment pressure can vary from 250 to 280 kPa and the duration of the treatment can vary from 45 to 300 minutes. Patients can receive up to 40 sessions (3). HBOT is used in the treatment of tissue damage, decompression sickness, carbon monoxide poisoning, and gas gangrene caused by insufficient oxygenation. In addition, potential research areas, including inflammation and systemic diseases, COVID-19, and cancer, will also be examined. HBOT is generally used as an adjuvant treatment along with other therapeutic applications, such as radiation therapy and chemotherapy. It is generally considered safe (4). Cell morphology is an indicator that provides quantitative information on cancerous cells. It plays an important role in cell mobility and metastasis, as well as in tumor invasiveness (5).

The aim of this study is to investigate the effects of HBOT application under different pressures on the cellular morphology and viability of the MCF-7 breast cancer cell line. Recent studies have shown that HBOT in MCF-7 breast cancer cell culture decreased cell proliferation. However, the effect of HBOT on the surface morphology of MCF-7 breast cancer cells was not fully explained.

MATERIALS and METHODS

MCF-7 (HTB-22, ATCC, Rockville, Maryland, USA) is a human breast cancer cell line containing progesterone, estrogen, and glucocorticoids receptors. It is derived from a patient with metastatic adenocarcinoma (6). Cells were cultured in RPMI 1640 medium (Gibco, New York, USA) containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), and 1% penicillin/streptomycin (Gibco, New York, USA) in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ at 37° C. Growth was monitored daily by a microscope to ensure cell health, and the medium was changed every 2 days. Cells were passaged when they had reached >90% confluent monolayer, passage cells into new tissue culture flasks. Cells were harvested using a 0.25% trypsin-EDTA solution (w/phenol red) (Gibco, New York, USA) and centrifuged after the addition of medium for trypsin inactivation.

Hyperbaric oxygen treatment and experimental groups

MCF-7 breast cancer cells were cultured for 24 hours in a separate culture plate at 37 ° C in a humidified atmosphere with 5% CO₂ before the groups formed. HBOT treatment was performed in a small research hyperbaric chamber (Model R&D, Yaklaşım Makine, BaroxHBO, Istanbul, Turkey). The gas in the chamber was flushed 15 l/min for 5 min and then pressurized to 1.5 - 2.5 atmosphere (atm). Three experimental groups

were formed by exposing MCF-7 breast cancer cells to 1.5, 2, and 2.5 atm (~100% O₂), in a hyperbaric chamber for 2 hours. Cells from the control group were placed in a humidified atmosphere in a 37 ° C incubator at 21% O₂, 5% CO₂ and 1 atm.

CCK-8 assay for cell viability

The CCK-8 (water-soluble tetrazolium salt based colorimetric assay) (Boster Bio.Tech., Pleasanton, USA) analysis was used to determine the effect of HBOT treatment on the viability of MCF-7 breast cancer cells. Cells were seeded in 96-well plates at a density of 5x10⁴ cells/well/100µl medium. Twenty-four hours after HBOT, 10 µl of CCK-8 solution was added to the cells and the absorbance was measured after 3 hours at a wavelength of 450 nm using a microplate reader (7). The percentage of cell viability was determined with Microsoft Excel 2019 software (for Windows 10, Microsoft Corporation, Washington, USA).

Cresyl violet staining

Cresyl violet staining was used to investigate the morphological features of cells at the light microscopic level. Round coverslips (12 mm in diameter) were placed in 24-well culture plates, 2x10⁵ / well cells were seeded and incubated for 24 hours. After HBOT, cells were fixed in 4% paraformaldehyde at +4°C for 3 hours. The MCF-7 breast cancer cells were stained for 5 min with 0.5% cresyl violet. During the next stage, the cells were washed with dH₂O for 5 min and dehydrated using a series of increasing concentrations of ethanol (70%, 80%, 90%, 96%). Round coverslips were left in xylene solution for 5 min (8). The mounted slides were examined using a Nikon Eclipse 80i light microscope with a camera attachment and a Nikon image analysis system (Nikon Instruments Inc., New York, USA).

Scanning electron microscopy (SEM)

The effects of HBOT on the ultrastructural structure of MCF-7 breast cancer cells were observed by SEM. Round coverslips (12 mm in diameter) were placed in 24-well culture plates, 2x10⁵ / well cells were seeded and incubated for 24 hours. After hyperbaric oxygen therapy, cells were fixed in 2.5% glutaraldehyde at +4°C for 3 hours. The round coverslips were washed with PBS and dehydrated by increasing concentrations of ethanol (50%, 70%, 90%, 96%, 99.6%). The samples were dried with air and covered with gold

(Emmitech K550, UK) before SEM examination (FEI, Quanta 650 Field Emission SEM, USA).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0. (SPSS Inc., Chicago, USA). All data are presented as arithmetic average ± Standart Error. Mann–Whitney U tests were used to compare variables between the groups. p < 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

RESULTS

Effects of HBOT on Cell Viability

The viability of cells from the control group (untreated) was accepted as 100%. Twenty-four hours after HBOT, the cell viability of each group was determined as 64.64 % ± 3.11 (1.5 atm), 49.34 % ± 0.38 (2 atm), and 22.24 % ± 1.71 (2.5 atm) (Figure-1). A statistically significant difference was found between cell viability of the control group compared to the 1.5, 2, and 2.5 atm pressure groups (p <0.005). Cell viability of the 1.5, 2, and 2.5 atm pressure groups were compared with each other, a statistically significant difference was observed (p <0.005).

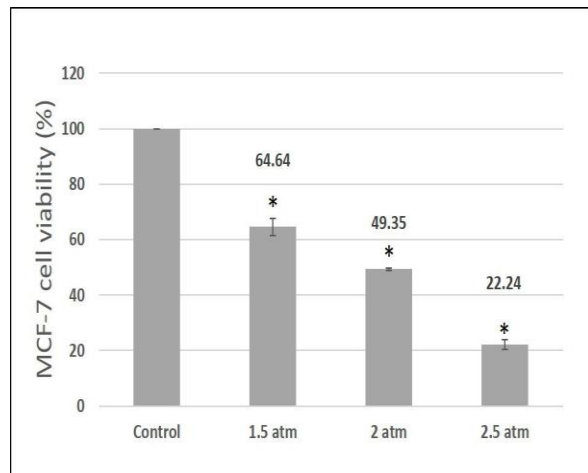


Figure-1. CCK-8 cell viability analysis. Cell survival decreased significantly at 1.5, 2, and 2.5 atmospheric pressures compared to control groups (p < 0.005) *.

Light microscopic changes of MCF-7 breast cancer cells

Control group cells (untreated) examined, epithelial-like morphology, and dome structures were determined. In the 1.5-atm pressure group, the morphology of most cells was similar to that of the control group. In addition, round cells with

condensed nuclei were observed. In the 2 atm and 2.5 atm pressure groups (i) the surface area of the cells decreased, (ii) the cell borders became irregular, (iii) the number of round apoptotic cells with nuclear condensation increased, and (iv) the density of the cells in the unit area decreased. Cellular shrinkage was observed in some cells in the 2 and 2.5 atm pressure groups (Figure-2).

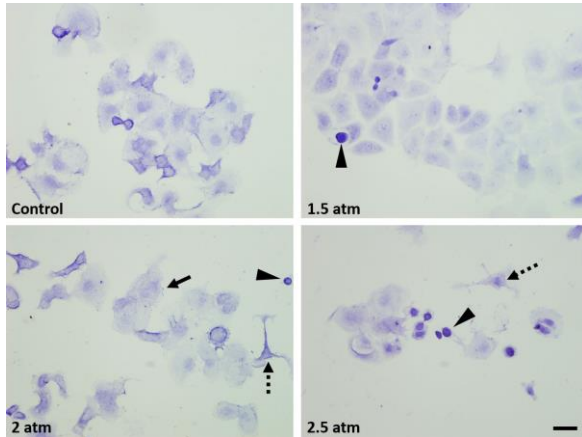


Figure-2. Cresyl violet staining of MCF-7 breast cancer cells in all experimental groups (X20). In the 2 atm and 2.5 atm pressure groups, the surface area of the cells decreased, the cell borders became irregular (arrow), the number of round cells with nuclear condensation (arrow head) increased, the density of the cells in the unit area decreased. Cellular shrinkage (dotted arrow) was observed in the 2 and 2.5 atm pressure groups. Scale bar: 30 μ m

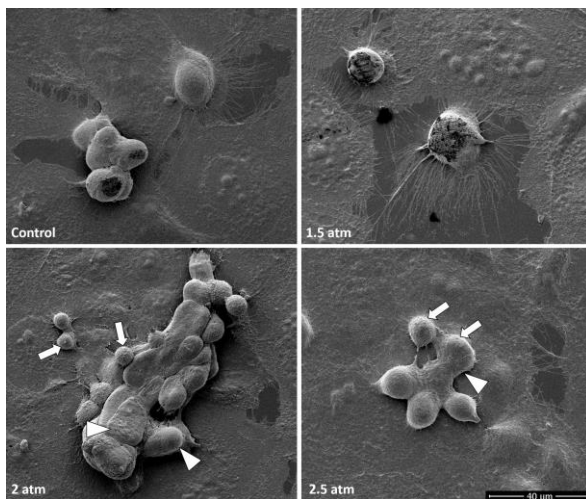


Figure-3. SEM images of MCF-7 breast cancer cells in all experimental groups (X2000). In the 2 atm and 2.5 atm pressure groups, cell membrane bleb (arrow) and cell membrane porosity (arrow head) increased.

Ultrastructural analysis with SEM

Control group cells (untreated) were found to spread on the glass surface with a large number of filopodia. They displayed epithelial-like morphology. The cell shapes in the other groups were similar to those of the control group, but the cell sizes were smaller than those of the control group. The bleb and porosity of the cell membrane increased in the 2 and 2.5 atm. Porous cells had irregular shapes. The epithelial dome structure in those cells had begun to deteriorate. The blebbing cells were round in shape and smaller than other cells (Figure-3).

DISCUSSION

The common features of most tumors are low levels of oxygen called hypoxia, whose severity varies depending on the type of tumor. It is generally recognized that oxygen concentrations in hypoxia tumor tissues are lower than normal tissues, with an average of 1 - 2 % O₂ below. Hypoxia plays a central role in many carcinogenic characteristics, such as angiogenesis, cell survival, metastasis, EMT-like cancer cell migration, and glycolytic metabolism. Hypoxic cancer cells are more aggressive and invasive with a better ability to metastasize. Limits the efficacy of radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy, affecting the prognosis by inducing an aggressive tumor phenotype (9). Patients with hypoxic breast tumors are at increased risk of recurrence and death from breast cancer (10). Today, targeting tumor hypoxia is proposed as a potential therapeutic approach in cancer management. For this reason, we examined the effects of HBOT on MCF-7 breast cancer cells. HBOT is suggested to break the hypoxic environment in the cancer microenvironment and inhibit tumor growth. The increased amount of oxygen combined with radiation therapy and chemotherapy can facilitate the killing of cancer cells (11). In our study, it was determined that cell viability decreased with an increase in pressure (1.5, 2 and 2.5) in oxygen-administered groups compared to hypoxia. Granowitz et al. (12) evaluated the effect of HBOT treatment at 2.4 atm (100% oxygen) for 20 hours in MCF-7 breast cancer cells. Similarly to our findings, it was observed that cell proliferation decreased dramatically. The decrease in the number of cells began in the seventh hour. However, apoptosis was not observed in MCF-7 breast cancer cells (12). Chen et al. (13) applied HBOT treatment from 2.5 to 3.5 atm to MCF-7

cells for 6 hours. Induction of apoptosis in MCF-7 cells has not been reported. HBOT alone did not induce apoptosis in pancreatic ductal tumor cells (14). However, it improved apoptosis in HL-60 leukemia cells, Jurkat cells and lymphocytes (hematopoietic cells) (15, 16). Light microscopy examinations of this study showed apoptosis-like changes in cell shapes. Blebbing and increased porosity were observed in cell surface morphologies. SEM analysis were used only to examine cell surface morphologies, not to determine the number of cells. For this reason, cells were imaged as soon as the HBOT application was finished. Flores-Romero et al. (21) reported that pyroptosis and necroptosis may cause an increase in the number and size of cell pores. There are studies suggesting that increased cell membrane permeabilization may be an effective adjuvant in new cancer treatments (22, 23). Bleb formation on the cell membrane usually indicates apoptotic cell death (24). Non-apoptotic blebs have been observed in various cellular processes, including mitosis, propagation, and migration (25). Our study showed that HBOT treatment can induce apoptosis in MCF-7 cells. Ganguly et al. reported that HBOT triggers apoptosis with intracellular H₂O₂ accumulation in hematopoietic cells (15). We believe that the inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis revealed in our study is not only related to oxygenation. If cancer cells are exposed to high pressure alone, their proliferation may be inhibited. (12). Takano et al. showed that high

pressure decreases cell viability by inducing apoptosis in human fibroblast cells (17). The absence of a high-pressure group in a normoxic environment is the limitation.

Cancer and HBOT studies have recently focused on whether increased oxygen acts as a cancer promoter or not. In our study, hyperbaric oxygen therapy was observed to not induce MCF-7 cell proliferation. Studies examining the effects of HBOT in MCF-7 breast cancer cells (12), A549 lung cancer cells (18), and LNCaP prostate cancer cells (19) in the literature support our findings. Oi et al. (20) reported that HBOT increased cell proliferation and decreased apoptosis in the SGC7901 gastric cell line. Cancer types have different responses to oxygen. However, this should not lead to the exclusion of HBOT in cancer treatment research.

CONCLUSION

HBOT is generally used as an adjuvant treatment along with other therapeutic applications, such as radiation therapy and chemotherapy. The use of HBOT as part of cancer treatment has not yet been approved, although some promising results have emerged recently (5). We concluded that HBOT has potential in the treatment of breast cancer, but the effect of HBOT on breast cancer subtypes should be investigated further clinical studies.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.






References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;Apr 5.
2. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician* 2021;Aug 1;104(2):171-8.
3. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998;Oct 24;317(7166):1140-3.
4. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities *Medicina (Kaunas)*. 2021;Aug 24;57(9):864.
5. Lyons SM, Alizadeh E, Mannheimer J, et al. Changes in cell shape are correlated with metastatic potential in murine and human osteosarcomas. *Biol Open* 2016;Feb 12;5(3):289-99.
6. Ishikura N, Sugimoto M, Yorozu K, Kurasawa M, Wakita D, Kondoh O. Effect of Bevacizumab on a Human Breast Cancer Model that Exhibited Palbociclib-resistance by RB Knockout. *Cancer Diagn Progn* 2022;Sep 3;2(5):533-41.
7. Tang W, Peng W, Zhang H, Zhang Y, Li B, Duan C. Period 3, a tumor suppressor in non-small cell lung cancer, is silenced by hypermethylation. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;Jan 1;11(1):120-8.
8. Geserick P, Hupe M, Moulin M, et al. Cellular IAPs inhibit a cryptic CD95-induced cell death by limiting RIP1 kinase recruitment. *J Cell Biol* 2009;Dec 28;187(7):1037-54.
9. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)* 2015;Dec 11;3:83-92.

10. Tutzauer J, Sjöström M, Holmberg E, et al. Breast cancer hypoxia in relation to prognosis and benefit from radiotherapy after breast-conserving surgery in a large, randomised trial with long-term follow-up. *Br J Cancer* 2022;May;126(8):1145-56.
11. Xue T, Ding JS, Li B, Cao DM, Chen G. A narrative review of adjuvant therapy for glioma: hyperbaric oxygen therapy. *Med Gas Res* 2021;Oct-Dec;11(4):155-7.
12. Granowitz EV, Tonomura N, Benson RM, et al. Hyperbaric oxygen inhibits benign and malignant human mammary epithelial cell proliferation. *Anticancer Res* 2005;Nov-Dec;25(6B):3833-42.
13. Chen YC, Chen SY, Ho PS, et al. Apoptosis of T-leukemia and B-myeloma cancer cells induced by hyperbaric oxygen increased phosphorylation of p38 MAPK. *Leuk Res* 2007;Jun;31(6):805-15.
14. G Bosco, L Guizzon, Z Yang, E Camporesi, Effect of hyperbaric oxygenation and gemcitabine on apoptosis of pancreatic ductal tumor cells in vitro. *Anticancer Res*. 2013 Nov;33(11):4827-32.
15. Ganguly BJ, Tonomura N, Benson RM, Osborne BA, Granowitz EV. Hyperbaric oxygen enhances apoptosis in hematopoietic cells. *Apoptosis* 2002; Dec;7(6):499-510.
16. Weber SU, Koch A, Kankeleit J, et al. Hyperbaric oxygen induces apoptosis via a mitochondrial mechanism. *Apoptosis* 2009;14, 97-107.
17. Takano KJ, Takano T, Yamanouchi Y, Satou T. Pressure-induced apoptosis in human lymphoblasts. *Exp Cell Res* 1997;Aug 25;235(1):155-60.
18. Chen SY, Tsuneyama K, Yen MH, Lee JT, Chen JL, Huang SM. Hyperbaric oxygen suppressed tumor progression through the improvement of tumor hypoxia and induction of tumor apoptosis in A549-cell-transferred lung cancer. *Sci Rep* 2021;Jun 8;11(1):12033.
19. Tang H, Zhang ZY, Ge JP, Zhou WQ, Gao JP. Effects of hyperbaric oxygen on tumor growth in the mouse model of LNCaP prostate cancer cell line. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;Aug;15(8):713-6. Chinese
20. Qi Y, Ruan J, Wang M, et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on gastric cancer cell line SGC7901. *Biomed Rep* 2017;Apr;6(4):475-9.
21. Flores Romero H, Ros U, Garcia Saez AJ. Pore formation in regulated cell death. *EMBO J* 2020;Dec 1;39(23):e105753.
22. Aguilar AA, Ho MC, Chang E, et al. Permeabilizing Cell Membranes with Electric Fields. *Cancers (Basel)* 2021;May 10;13(9):2283.
23. He S, Singh D, Helfield B. An Overview of Cell Membrane Perforation and Resealing Mechanisms for Localized Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2022;Apr 18;14(4):886.
24. Khajah MA, Luqmani YA. Involvement of Membrane Blebbing in Immunological Disorders and Cancer. *Med Princ Pract* 2016;25 Suppl 2(Suppl 2):18-27.
25. Aoki K, Satoi S, Harada S, Uchida S, Iwasa Y, Ikenouchi J. Coordinated changes in cell membrane and cytoplasm during maturation of apoptotic bleb. *Mol Biol Cell* 2020;Apr 1;31(8):833-44.

Assessment of Resveratrol's effects comparatively with zinc in experimental rat testicular damage induced by Cyclophosphamide

Siklofosfamid'in neden olduğu deneysel sıçan testis hasarında Resveratrol'ün etkilerinin çinko ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi

Cansın Şirin¹  Canberk Tomruk²  Elif Karadadaş³  Burcu Denizlioğlu³ 
Gülinnaz Ercan³  Aslı Suner⁴  Özlem Yılmaz¹ 

¹ Department of Histology and Embryology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

² Department of Histology and Embryology, Samsun University Faculty of Medicine, Samsun Education and Research Hospital, Samsun, Türkiye

³ Department of Biochemistry, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

⁴ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To investigate protective effects of Resveratrol in combination or comparison with zinc in experimental testicular injury induced by Cyclophosphamide is studied for the first time in literature.

Materials and Methods: Rats (n=63) were randomly divided into 9 groups. After 21 days of drug administration biochemical and histological analysis were performed. Daily water consumption, body weights and weight of testes were measured. Johnsen's testicular scoring and sperm morphology were evaluated. Hematoxylin&Eosin, Periodic Acid-Schiff and Masson's Trichrome stainings and iNOS, eNOS and CD34 antibodies were applied histologically. To determine oxidative stress, MDA and CAT values were determined. Statistically, one-way ANOVA with post hoc Tukey HSD test for multiple comparisons was performed via IBM SPSS Version 25.0.

Results: Cyclophosphamide caused an increase in testicular MDA levels due to elevated oxidant stress. Testicular MDA levels significantly decreased in zinc and Resveratrol groups which revealed protective effects related to Cyclophosphamide treatment, while no significant improvement was observed for control and saline groups. However, the most significant decrease was observed in MDA for Cyclophosphamide+zinc+Resveratrol group in comparison to Cyclophosphamide. Telocytes, which are lately defined novel cells, were detected in the interstitium encircling seminiferous tubules as a sheath immunohistochemically.

Conclusion: Not only Resveratrol and zinc, but also their optimum administration separately protects testes in Cyclophosphamide treatment groups. Clinical adaptations of this *in vivo* model may lead to novel futuristic ideas in preventing infertility due to cancer chemotherapy.

Keywords: Cyclophosphamide, Resveratrol, zinc, testis.

ÖZ

Amaç: Siklofosfamid'in neden olduğu deneysel testis hasarında Resveratrol'ün olası koruyucu etkilerini çinko ile kombine ya da kıyaslamalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Corresponding author: Özlem Yılmaz
Ege University Faculty of Medicine, Department of Histology
and Embryology, Izmir, Türkiye
E-mail: ozlem.yilmaz@ege.edu.tr
Application date: 09.11.2022 Accepted: 18.12.2022

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar (n=63) rastgele 9 gruba ayrıldı. 21 günlük ilaç uygulaması sonunda; tüm gruplar biyokimyasal ve histolojik olarak incelendi. Günlük su tüketimleri ile deneklerin vücut ağırlıkları ve testis ağırlıkları ölçüldü. Johnsen'in testis skorlaması ve sperm morfolojileri değerlendirildi. Histolojik olarak Hematoksilin&Eozin, Periyodik Asit-Schiff ve Masson'un Trikrom boyaları ve iNOS, eNOS ve CD34 antikorları uygulandı. Doku oksidatif stres düzeyleri için MDA ve CAT değerleri biyokimyasal olarak saptandı. İstatistiksel değerlendirmelerde çoklu karşılaştırmalar için post hoc Tukey HSD testi ile tek yönlü ANOVA, IBM SPSS Sürüm 25.0 kullanıldı.

Bulgular: Siklofosfamid, yüksek oksidan stres nedeniyle testis MDA düzeylerini arttırdı. Siklofosfamid tedavisine bağlı koruyucu etkiler ortaya çıkaran çinko ve Resveratrol gruplarında testis MDA seviyelerinde anlamlı düşüşe karşılık, kontrol ve salin gruplarında anlamlı bir iyileşme gözlenmedi. Ancak MDA'da en belirgin azalma Siklofosfamid'e göre Siklofosfamid+çinko+Resveratrol grubunda saptandı. Son zamanlarda yeni tanımlanan hücreler olan telositlerin interstisyumda kılıf şeklinde seminifer tübüleri çevreledikleri immünohistokimyasal olarak gösterildi.

Sonuç: Siklofosfamid tedavisi altında testis dokularını korumada sadece Resveratrol ve çinkonun kombine kullanımı değil, optimum dozlarda ayrı ayrı uygulamaları da değerlidir. Bu in vivo modelin klinik uyarlamaları, kanser tedavisine bağlı potansiyel infertilitenin önlenmesinde yeni fikirlerin gelişmesine gelecekte öncülük edebilir.

Anahtar Kelimeler: Siklofosfamid, Resveratrol, çinko, testis.

INTRODUCTION

Cancer has been a frequent cause of death for ages. Novel medications based on molecular mechanisms recently evolved in cancer treatment (1). Cyclophosphamide (CP) is an alkylating antineoplastic, commonly used in chemotherapy (2–4). Inhibition of mitotic activity reveals the cytotoxic and immunosuppressive properties of CP. It reduces adhesion molecules and cytokine production while inducing apoptosis. Lymphocyte number and function abnormalities are observed after CP administration. In addition to acute side effects, gonadal dysfunction may occur in young males where its incidence depends on patient's age, sex, and cumulative exposure (5,6). The severity of the disease, duration of treatment and route of administration may each cause toxicity. Effective and reliable cytoprotective antioxidants are required to prevent chemotoxicity (7–10).

Resveratrol (RES) exhibits its antioxidant role by regulating anti-inflammatory cytokines and is therefore potentially approved as an antioxidant adjuvant in the remedy of many diseases including inflammation, cardiovascular diseases, cancer, etc (11–16). It is difficult to determine in which mechanism oxidative stress is reduced by RES (17). RES has been lately documented to reveal superiority on semen parameters, sperm production and testosterone levels (18–20). Other studies also presented that RES was profitable against testicular damage and sperm

development disorders due to antineoplastics, ischemia-reperfusion injury, etc (21,22). RES

increases the production of SOD and CAT through many signaling pathways (23).

Zinc (Zn) is one of the trace elements necessary for stabilization of proteins whose anti-inflammatory, anti-apoptotic and antioxidant effects are already appointed (24, 25) among various biological functions. Thus, Zn ensures the stability of cell membrane against oxidative stress induced by free radicals (26). Also, Zn has roles in sperm maturation by affecting testis and epididymis functions, and regulating testosterone levels (27, 28).

Telocytes (TC) are defined as a novel type of interstitial cells, characterized by a small cell body with very long and thin telopode (Tps) like structures (29). TCs can be easily confused with fibroblasts and muscle cells. TCs create 3D structures by connecting with other cells and provide mechanical support to tissues. In the rat mesentery, TCs were detected to join neighboring cells via desmosomes in order to create a 3D network (30). TCs emit different vesicles and exosomes from Tps, transmit signals and regulate physiological and pathological procedures in various organs. TCs are reported to reveal a regenerative potential and are involved in cellular communication via Tps. The 3D interstitial network created by TC not only provides mechanical support for progenitor cells, but also supports the proliferation, differentiation, maturation and migration of stem cell pool with juxtacrine or paracrine transitions with its atypical connections (31).

To overcome CP, cellular interactions in testis may affect telocyte functions and morphology.

Therefore, the aim of this study is to reveal histologically whether the testicular damage by CP can be reduced via application of various combinations of RES and Zn.

MATERIALS and METHODS

Ethical approval was obtained from the Local Ethics Committee for Animal Experiments (2018-013/28.02.2018). 8-10 weeks old male Sprague Dawley rats (n:63; 200-250 gr) were fed *ad libitum* in a 12 hour light/dark cycle. Experimental groups and applications are shown in Table-1. During the experiment, daily water consumption, body weights and weight of testes were determined. After 21 days, right testes were dissected and fixed for histology while left testes were allocated for biochemistry.

Table-1. Experimental groups and applications.

Groups	Applications
Control	No treatment was applied.
Saline	1 ml/kg/day saline was applied for 21 days.
CP	Cyclophosphamide (Endoxan, Eczacıbaşı-Baxter) was applied intraperitoneally 150 mg/kg on the 15th and 21st days.
CP + RES	150 mg/kg Cyclophosphamide was applied on 15th and 21st days and 20 mg/kg/day Resveratrol was administered by gavage for 21 days.
RES	20 mg/kg/day Resveratrol applied by gavage for 21 days.
Zn	10 mg/kg/day zinc (Santa Cruz Biotechnology) was applied by mixing to drinking water for 21 days.
CP + Zn	150 mg/kg Cyclophosphamide was applied on 15th and 21st days and 10 mg/kg/day zinc was administered by mixing to drinking water for 21 days.
CP + RES+ Zinc	150 mg/kg cyclophosphamide was applied on 15th and 21st days and 10 mg/kg/day zinc was administered in drinking water and 20 mg/kg/day Resveratrol was administered by gavage for 21 days.
RES + Zn	Zinc (10mg/kg/day) was applied in drinking water and 20 mg/kg/day Resveratrol was administered by gavage for 21 days.

• Biochemical Analyses

Samples were homogenized (Braun) at 1000 rpm in an iced beaker by diluting 1:10 (w/v) in phosphate buffer pH 7.0 (0.154 M). Then samples were centrifuged for 15 minutes at 4°C at 3500 rpm and supernatants were used to determine testis tissue Malondialdehyde (MDA) levels and Catalase (CAT) activities. The amount of tissue protein was determined by the Lowry method (32). MDA levels were studied with a modified Yagi method (33,34). 750 µl of tissue homogenates and 750 µl of 10% Trichloroacetic acid were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. 750 µl of the supernatant was mixed with 750 µl of Thiobarbituric acid and absorbance was read at 532 nm. Absorbance values were used to determine concentration using the standard graph measured by the same method. MDA levels were expressed as the amount of MDA per gram tissue (µM/g tissue).

CAT activities were measured using a spectrophotometric-kinetic method based on the principle of degradation of hydrogen peroxide by tissue catalase enzyme activity (35). 100 µl of tissue homogenate was supplemented to a phosphate buffer containing freshly prepared 30 mM H₂O₂ and the reduction in absorbance at 240 nm was recorded at 15-second intervals for 5 minutes where results were given as U/mg protein enzyme activity.

• Histochemistry

After carification, testes were rapidly fixed by modified Davidson's fixative for 48 hours (36), and then taken into neutral buffered formalin for another hour and then left in PBS for the next day. Then routine histological tissue processing was performed. 5 mm thick sections (Leica RM 2145) were taken from paraffin-embedded tissues. Deparaffinized sections stained with Hematoxylin&Eosin (H&E), Masson's Trichrome and Periodic Acid-Schiff (PAS) were photographed with a digital camera (DP72; Olympus, Japan) integrated on a microscope (BX51; Olympus).

• Immunohistochemical expressions of eNOS, iNOS, and CD34

Deparaffinized sections were incubated with 10% H₂O₂ (Sigma-Aldrich, USA) for 30 min for endogenous peroxidase blockade. To prevent nonspecific binding, sections were incubated with

Serum Blocking Solution (Histostain®-Plus Bulk Kit, Invitrogen Laboratories) for 1 h at room temperature and washed with PBS. Then, sections were incubated with iNOS (sc-7271), eNOS (sc-376751), and CD34 (sc-7324) primary antibodies (1/200; Santa Cruz, CA, USA) for 24h at +40C. Then sections incubated with Biotinylated Secondary Antibody and Enzyme Conjugate (Histostain®-Plus Bulk Kit, Invitrogen Laboratories CA USA, 1/200). Finally, diaminobenzidine was applied until brown color occurred and then counterstained with Mayer's Hematoxylin (Merck, Darmstadt Germany), and cleared with Xylene and mounted.

- **Sperm Parameters**

Caudal epididymis removed from testis was macerated with fine needles until all sperms were extracted in a petri dish containing 10 ml of PBS on a heating plate at 37°C. The samples were incubated for only 15 minutes. Then carefully shaken and 0.5 ml of the homogeneous suspension were transferred to Falcon tubes and mixed with 2 ml PBS. After centrifugation at 1000 g for 5 minutes, the supernatant was discarded and the pellet was dissolved in 1 ml PBS. Finally 10 µl samples were used for counting sperm on Neubauer chambers on each side as in Wang's calculation system (37).

To evaluate sperm morphology, semen was spread onto the slides prepared for sperm analysis and fixed with methanol for 10 minutes and stained with 1% Eosin-Y (Dako, CA, USA). 200 sperms were counted at 100x magnification under immersion oil and the percentage of abnormal head, neck or tails for sperm were detected (38).

Johnsen's testicular scoring was determined by evaluating 100 tubules from randomly selected H&E stained slides of the same magnification for each subject in all groups (39).

- **Statistical Analysis**

Frequency tables of categorical variables and descriptive statistics of continuous variables were calculated. If the numerical data were distributed normally, one way ANOVA was used to compare means of more than two independent groups, and if there was a difference between groups, Tukey HSD test was used as a post hoc comparison method and paired group comparisons were examined. IBM SPSS Version 25.0 was used for statistical analysis where significance was 0.05 for all hypothesis tests.

RESULTS

Histochemistry

Seminiferous tubules and spermatogenic cells in control and saline groups showed normal morphology. Peritubular cells were separated from the basement and there was only mild disintegration recorded for spermatogonia adjacent to basal lamina in RES, while there was no significance in the Zn group compared to the controls (Figure-1).

PAS staining of these groups showed regular basement membrane morphology around the seminiferous tubules (Figure-2). Testicular capsules for all groups appeared normal in Masson's Trichrome stainings (Figure-3).

In the CP group, loss of spermatogenic cells in the seminiferous tubules with excessive degeneration and segregation were determined. Atrophy was observed, as well as narrowing in tubules. Edema in stromal areas, repletion and hyperemia in capillaries, dissociation, and loss of Leydig cells were determined. Seminiferous tubule cells were detected to be minimum in diameter for CP groups in comparison to other groups, as tubule diameter and thicknesses decreased mostly in CP while T. albuginea revealed a looser structure relatively with increased thickness (Figure-1). PAS staining showed detachment of the seminiferous epithelium, possessing a wavy folded appearance and vacuolization, as well as cellular rupture from basal membrane due to tubular distortion, increased peritubular spaces, interstitial edema, and tubular shrinkage (Figure-2). Masson's Trichrome staining showed declined cellular content of interstitium (Figure-3).

Among CP+RES, CP+Zn and CP+RES+Zn groups, CP+Zn showed closeby properties to controls. While there was degeneration and vacuolization in the CP+RES group, moderate atrophy in seminiferous tubules was detected in CP+RES+Zn compared to others (Figure-1). PAS staining showed tubular shrinkage and a decrease in the basement membrane compared to CP (Figure-2). Masson's Trichrome staining of CP+RES and CP+Zn showed cytotoxicity, including stromal edema and interstitial decrement, and a diminishing stroma. CP+RES+Zn also showed severe interstitial edema and injury with diminishing stroma (Figure-3). Localized clusters of lymphocytes were dispersed in all CP groups.

In the RES+Zn group; low-grade atrophy compared to controls was assessed while seminiferous tubule thickness decreased slightly. Cell loss was common in all tissues except for spermatogonia. Moderate edema and dilatation were observed in stroma, and consequences of these findings need to be further evaluated

(Figure-1). Interestingly, mild degeneration in the seminiferous tubules, rupture and disintegration of the basement membranes were recorded via PAS stainings (Figure-2). Unexpectedly, in Masson's Trichrome staining, stromal edema accompanied interstitial alterations (Figure-3).

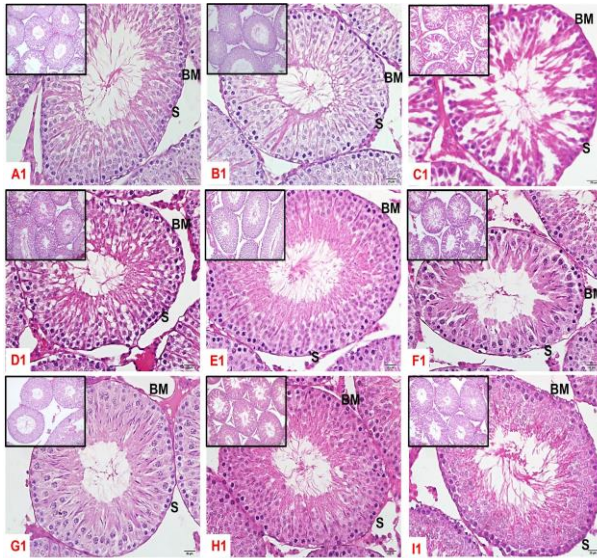


Figure-1. A1-I1 shows H&E stained histological images of the experimental groups. **A1.** Control group. **B1.** Saline group. **C1.** CP group. **D1.** CP+RES group. **E1.** RES group. **F1.** Zn group. **G1.** CP+Zn group. **H1.** CP+RES+Zn group. **I1.** RES+Zn group. BM: Basal membrane structures, S: Spermatogonia. 400x magnification; scale bar: 20 μ m.

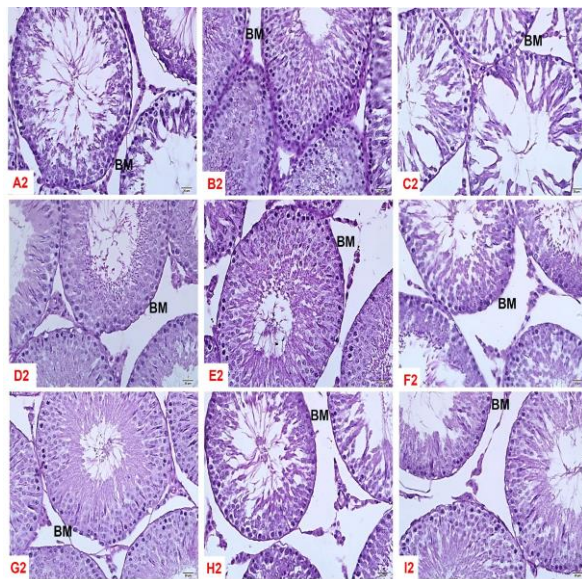


Figure-2. A2-I2 Histological images of the experimental groups with Periodic Acid Schiff (PAS) staining. **A2.** Control group. **B2.** Saline group. **C2.** CP group. **D2.** CP+RES group. **E2.** RES group. **F2.** Zn group. **G2.** CP+Zn group. **H2.** CP+RES+Zn group. **I2.** RES+Zn group. BM: Basal membrane. 400x magnification; scale bar: 20 μ m.

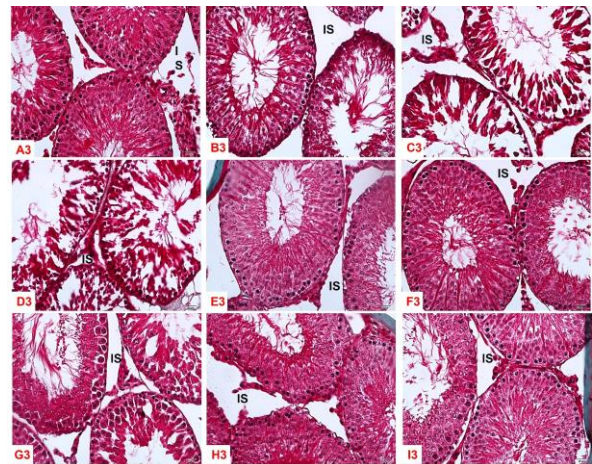


Figure-3. A3-I3 Histological images of the experimental groups with Masson Trichrome staining. **A3.** Control group. **B3.** Saline group. **C3.** CP group. **D3.** CP+RES group. **E3.** RES group. **F3.** Zn group. **G3.** CP+Zn group. **H3.** CP+RES+Zn group. **I3.** RES+Zn group. IS: Interstitial stromal alterations. 400x magnification; scale bar: 20 μ m.

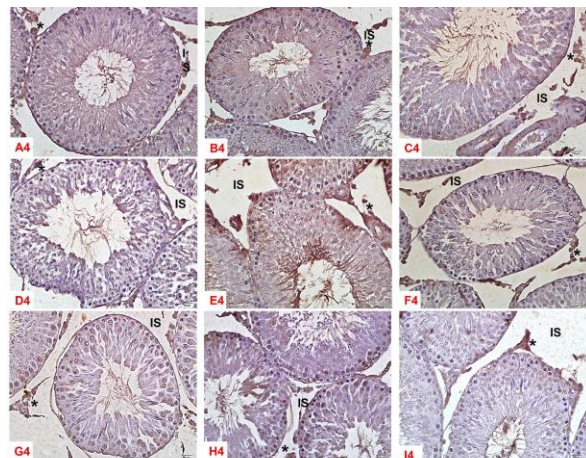


Figure-4. A4-I4 Histological images of the experimental groups with iNOS immunohistochemical staining. **A4.** Control group. **B4.** Saline group. **C4.** CP group. **D4.** CP+RES group. **E4.** RES group. **F4.** Zn group. **G4.** CP+Zn group. **H4.** CP+RES+Zn group. **I4.** RES+Zn group. IS: Interstitial stroma, Leydig cells (*). 400x magnification; scale bar: 20 μ m.

Immunohistochemistry

Spermatogenic cells were cytoplasmically moderate to high positive for iNOS staining, although Leydig cells were cytoplasmically high-positive stained in CP. Seminiferous tubules showed various expression profiles, while no difference was recorded for interstitium among all groups (Figure-4). eNOS expression was found in

the cytoplasm of Leydig, Sertoli cells and all spermatogenic cells. Mild stainings were recorded for Sertoli cells, while Leydig cells were medium-high, and endothelial cells were highly cytoplasmic (Figure-5). Telocytes, which are known to be CD34+ cells in interstitium, were cytoplasmically stained and less positive in CP+RES+Zn and RES+Zn (Figure-6). Detailed immunohistological expressions are given in Table-2.

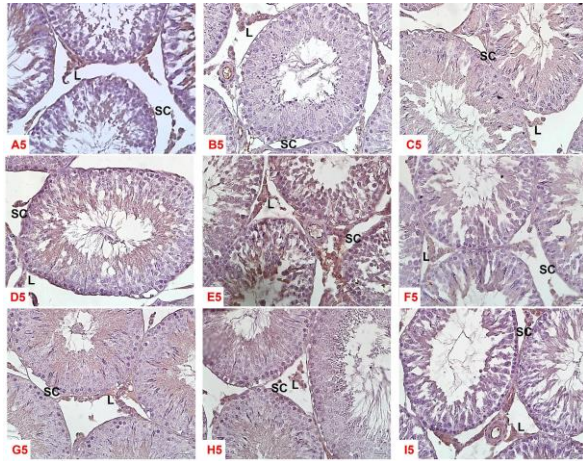


Figure-5. A5-I5 Histological images of the experimental groups with eNOS immunohistochemical staining. A5.

Control group. B5. Saline group. C5. CP group. D5. CP+RES group. E5. RES group. F5. Zn group. G5. CP+Zn group. H5. CP+RES+Zn group. I5. RES+Zn group. Leydig (L) and Sertoli cells (SC). 400x magnification; scale bar: 20 µm.

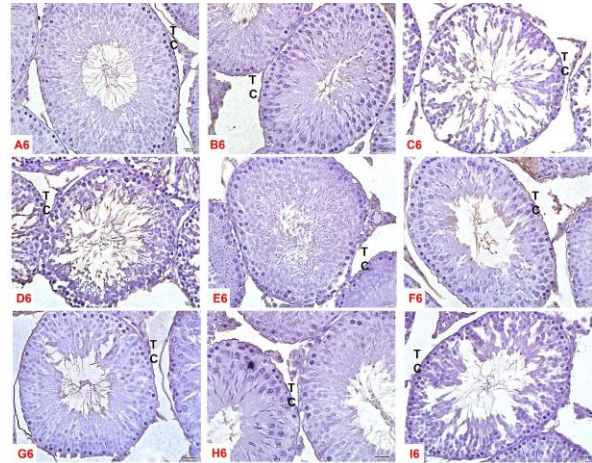


Figure-6. A6-I6 Histological images of the experimental groups with CD34 immunohistochemical staining. A6. Control group. B6. Saline group. C6. CP group. D6. CP+RES group. E6. RES group. F6. Zn group. G6. CP+Zn group. H6. CP+RES+Zn group. I6. RES+Zn group. Telocyte (TC). 400x magnification; scale bar: 20 µm.

Table-2. Histological score and immunoexpression levels of experimental groups.

Immunohistochemical Marker-Region	Control	Saline	CP	CP + RES	RES	Zn	CP + Zn	CP + RES + Zn	RES + Zn
iNOS-Seminiferous tubule	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	++
iNOS-Interstitium	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
eNOS-Seminiferous tubule	+	+	+	++	++	+	+	++	+
eNOS-Interstitium	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++
CD34-Interstitium	++	++	+++	++	++	++	++	++	+

iNOS: Inducible nitric oxide synthase, eNOS: Endothelial Nitric Oxide Synthase.

Sperm Parameters

In Johnsen's testicular scoring made from H&E-stained sections, a significant difference was observed between CP and Control, Saline, RES, CP+Zn groups. ($p < 0.05$). Compared to control and saline, the CP group showed the worst average sperm count scores. When sperm abnormalities were analyzed, CP+RES revealed either shorter tail or no flagella. Other sperm count averages of Zn, RES and CP+Zn groups were likewise. Johnsen's testicular score averages are given in Figure-7.

Biochemical Evaluation

In paired group comparisons of testicular tissue MDA levels (µM/gr wet tissue), CP group MDA levels ($24,48 \pm 6,97$) was higher than CP+RES group ($7,18 \pm 7,43$), Zn group ($8,1 \pm 5,35$) ($p < 0,05$) and CP+RES+Zn group ($3,82 \pm 2,26$) ($p < 0,01$) while RES+Zn group showed MDA levels ($9,14 \pm 7,5$) not significant than other groups ($p = 0,05$, N.S.). Analysis of CAT levels also showed no statistically significant difference ($p > 0.05 = N.S.$) (Figure-8).

Statistical Evaluation

No statistically significant difference was observed between groups in daily body weight measurements, daily water consumption analyzes and comparisons of testicular weights.

When groups were examined in pairwise comparison using the Tukey HSD method in Johnsen's testicular scoring; statistically significant difference was observed between the CP ($7,25\pm 0,19$) and Control ($8,74\pm 1,03$), Saline ($8,63\pm 0,95$), RES ($8,64\pm 0,91$) CP+Zn ($8,72\pm 0,6$) groups ($p < 0.05$; Figure-7).

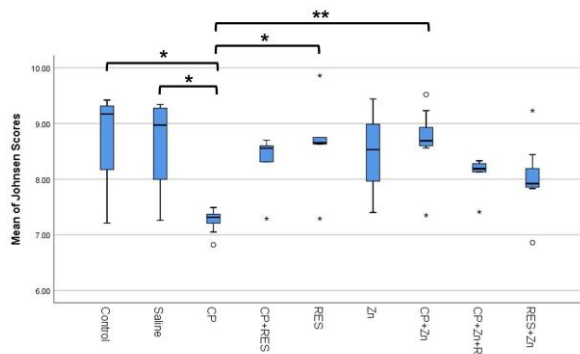


Figure-7. Johnsen's testicular score averages with p values. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

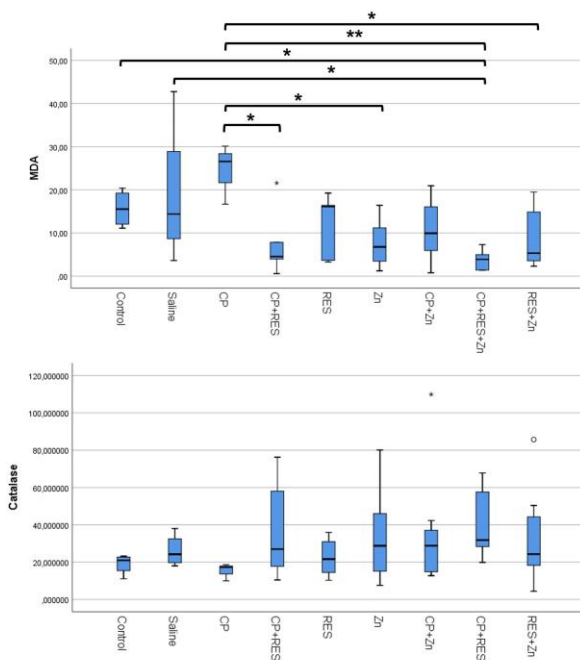


Figure-8. Biochemical analyses between groups.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

DISCUSSION

Chemotherapy protocols, radiotherapy and surgical interventions constitute current treatments in cancer. Many side effects occur due to chemotherapy, including infertility (40). The use of herbal extracts for pharmacotherapy is one of the successive experimental protocols after chemotherapy. Cyclophosphamide has been used for the treatment of lymphoma, sarcoma and solid tumors, etc. CP has cytotoxic effects in liver, kidney, testis and brain, apart from the target organ which has a tumor (41–45). In accordance with similar studies (46), signs of degeneration such as atrophy in seminiferous tubules and decrease in tubule diameter, loss of spermatogenic cells were observed in our study. In Johnsen testicular scoring, a significant difference was observed between the CP group and others (Figure-7). Similar to the study by Ramos et al., CP had the lowest Johnsen score mean, consistent with its gonadotoxic effects (47, 48). Also, decrease in tubule thickness and loss at spermatogenic level were reflected in the sperm count and morphology of our CP group findings.

RES is documented as an antioxidant drug to reduce DNA damage by decreasing levels for reactive oxygen derivatives (49). El-Sheikh et al. reported effectiveness of RES in multiorgan toxicity resulting from CP administration and RES application luckily reversed the inflammation due to CP (43). Here, in this study, testicular damage due to CP was dispelled due to RES administration for the first time in literature; results of which revealed RES protecting telocyte cells in testis, which appeared to be less disrupted in related groups.

Chronic deficiency of Zn causes hypogonadism (50, 51). In a study by Maremanda et al., effects of Zn administration on testicular damage induced by CP, a decrease in body weight was observed in CP group, which is in line with the results of our study. Accordingly, food consumption and body weights resembled controls after Zn supplementation, while testicular weights were decreased non-significantly in CP (44).

In literature review, administration of both RES and Zn had not been investigated before with CP induced testicular damage. Yet, our RES and Zn

groups lacked significant histopathological findings in comparison to control and saline groups. Zn is a prominent nutritional supplement while RES demonstrated likewise positive effects in the treatment of CP toxicity. Either due to the route or the duration of administration, or even the drug preparation, itself, might have affected the final results. In the review written by Kuršvietienė et al., effects of RES were reported to be dose-dependent while antioxidant properties at low doses became pro-oxidant at higher doses and triggered oxidative stress (52).

Deterioration of the balance between antioxidant and oxidant systems causes tissue damage (53, 54). In the literature, an ischemia-reperfusion model applied in testicular injury models, has been studied (55). It has been reported that RES has positive effects on oxidant/antioxidant balance, improving histopathology while preventing apoptosis in an experimental testicular torsion model (56).

Spermatogenesis is an active meiotic division cycle, with high mitochondrial oxygen consumption in the germinal epithelium. However, poor testicular vascularization causes low oxygen tension. Due to the sensitivity of Leydig cells to oxidative stress for both spermatogenesis and the steroidogenesis, low oxygen possibly protects tissues from free radical damage (57–60).

The antioxidant effects of Zn and RES were evaluated by iNOS and eNOS immunohistochemistry and biochemically MDA and CAT measurements. The fact that the expression of eNOS, which increased in the CP similar to that in the literature, did not regress in the other treatment groups as expected, has resulted in other novel inquiries about either the efficacy of the drugs or optimization of active ingredients of the drugs as antioxidants. The intense expression of eNOS in degenerated early spermatocytes and spermatids indicated its role in spermatogenesis and germ cell degeneration (61).

CP therapy, which decreases intratesticular testosterone concentration, inhibits expression of antioxidant enzymes such as Glutathione peroxidase, Superoxide dismutase and CAT (62–64). Results of MDA analysis in this study

revealed that antioxidative therapeutic effects of both RES and Zn applied are significant but not biochemically sufficient.

Localization and morphology of telocytes has been demonstrated in the rat male reproductive system in this study. TCs, first described as a novel interstitial connective tissue cell by Popescu et al. in 2010, have been focused due to their ability to form 3D networks through their morphology. It is valuable to define its structural and functional relationship with spermatogenic cells as well as its interactions with adult stem cell populations in other tissues. TCs were first described in turtles in testicular tissue (65). In addition, recent studies have shown their presence in human, rabbit, rat and mouse testis (66–69). TCs in the testis envelop the seminiferous tubules like a sheath (70). TCs were stained positively with CD34 in rats with testicular injury, for the first time in literature in this study. CD34 is a marker for progenitor cells (71). It was observed that TCs were less expressed in the CP+RES+Zn and RES+Zn groups. This may be due to a competition of drugs. On the other hand, CD34+ expression in all TCs of these experimental groups represent tissue overall regenerative capacity.

CONCLUSION

CP+RES and CP+RES+Zn were applied as drug combinations in rats for the first time in literature. The effects of these drug combinations on telocyte cells in testis were evaluated in the first place. When the blood barrier is disrupted, or in likewise testicular pathologies, this study can architect for the behavior of TCs.

RES was not as successful as Zn in dispelling the toxic effect of CP by crossing the blood testis barrier. Drugs should be redesigned, when their molecular weight and hydrophilic nature are evaluated, such that they easily pass the blood testicular barrier before it is clinically recommended as an adjuvant preparation. RES, which has protective effects in many tissues, may achieve its actual effects in testicular injury as well. Clinical adaptations of this *in vivo* model may reveal other novel clinical ideas for management of potential infertility due to chemotherapy in future.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements: This study was carried out by Ege University Office of Scientific Research

Projects within the scope of the project numbered TYL-2018-20012 and no other support was received from any other institution. We also kindly thank Volkan Görgülü and Erdiñç Yılmaz for help.

References

1. Abraham DJ, Rotella DP, Burger A. Burger's medicinal chemistry, drug discovery and development. Volume:5 C. Abraham DJ, editor. Wiley-interscience; 2010.
2. Caglayan C, Temel Y, Kandemir FM, Yildirim S, Kucukler S. Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(21):20968–84.
3. Nafees S, Rashid S, Ali N, Hasan SK, Sultana S. Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: Role of NFkB/MAPK pathway. *Chem Biol Interact*. 2015;231:98–107.
4. Oyagbemi AA, Omobowale TO, Saba AB, Adedara IA, Olowu ER, Akinrinde AS, et al. Gallic acid protects against cyclophosphamide-induced toxicity in testis and epididymis of rats. *Andrologia*. 2016 May 1;48(4):393–401.
5. Garolla A, Pizzato C, Ferlin A, Carli MO, Selice R, Foresta C. Progress in the development of childhood cancer therapy. *Reproductive Toxicology*. 2006;22(2):126–32.
6. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. 2001;91(3):613–21.
7. Benzer F, Kandemir FM, Ozkaraca M, Kucukler S, Caglayan C. Curcumin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of inflammation, apoptosis, oxidative DNA damage, and protein oxidation in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2018;32(2).
8. Kandemir FM, Kucukler S, Caglayan C, Gur C, Batil AA, Gülçin İ. Therapeutic effects of silymarin and naringin on methotrexate-induced nephrotoxicity in rats: Biochemical evaluation of anti-inflammatory, antiapoptotic, and antiautophagic properties. *J Food Biochem*. 2017;41(5).
9. Kayguzozoglu E, Caglayan C, Kandemir FM, Yildirim S, Kucukler S, Kılınc MA, et al. Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 102:517–30.
10. Kuzu M, Kandemir FM, Yildirim S, Kucukler S, Caglayan C, Turk E. Morin attenuates doxorubicin-induced heart and brain damage by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;106(June):443–53.
11. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean MEJ, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem*. 2002;50(11):3337–40.
12. Levenson AS, Svoboda KM, Pease KM, Kaiser SA, Chen B, Simons LA, et al. Cancer Research. *Cancer Res*. 2002 Aug 1;58(20):4519–24.
13. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1–10.
14. Narayanan BA, Narayanan NK, Re GG, Nixon DW. Differential expression of genes induced by resveratrol in LNCaP cells: P53-mediated molecular targets. *Int J Cancer*. 2003 Mar 20;104(2):204–12.
15. Shi T, Liou LS, Sadhukhan P, Duan ZH, Novick AC, Hissong JG, et al. Effects of resveratrol on gene expression in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2004 Sep;3(9):882–8.
16. Yang S, Kim J, Oh T, Kim M, Lee S, Woo S, et al. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using a cDNA microarray. *Int J Oncol*. 2003 Apr 1;22(4):741–50.
17. Halliwell B. Dietary polyphenols: Good, bad, or indifferent for your health? *Cardiovasc Res*. 2007;73(2):341–7.
18. Eleawa SM, Alkhateeb MA, Alhashem FH, Bin-Jalilah I, Sakr HF, Elrefaey HM, et al. Resveratrol Reverses Cadmium Chloride-induced Testicular Damage and Subfertility by Downregulating p53 and Bax and Upregulating Gonadotropins and Bcl-2 gene Expression. *Journal of Reproduction and Development*. 2014;60(2):115–27.

19. Juan ME, González-Pons E, Munuera T, Ballester J, Rodríguez-Gil JE, Planas JM. trans-Resveratrol, a natural antioxidant from grapes, increases sperm output in healthy rats. *J Nutr.* 2005;135(4):757–60.
20. Shin S, Jeon JH, Park D, Jang MJ, Choi JH, Choi BH, et al. Trans-Resveratrol Relaxes the Corpus Cavernosum Ex Vivo and Enhances Testosterone Levels and Sperm Quality in Vivo. *Arch Pharm Res.* 2008;31(1):83–7.
21. Uguralp S, Usta U, Mizrak B. Resveratrol may reduce apoptosis of rat testicular germ cells after experimental testicular torsion. *European Journal of Pediatric Surgery.* 2005;15(5):333–6.
22. Yong-guang Jiang, Tao Peng, Yong Luo, Ming-chuan Li, Yun-hua Lin. Resveratrol reestablishes spermatogenesis after testicular injury in rats caused by 2, 5-hexanedione. *Chin Med J (Engl).* 2008 Jul 1;121(13):1204–9.
23. Li H, Xia N, Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. Vol. 26, *Nitric Oxide - Biology and Chemistry.* 2012. p. 102–10.
24. MacDiarmid CW, Taggart J, Jeong J, Kerdsoomboon K, Eide DJ. Activation of the Yeast UBI4 Polyubiquitin Gene by Zap1 Transcription Factor via an Intragenic Promoter Is Critical for Zinc-deficient Growth. *J Biol Chem.* 2016;291(36):18880–96.
25. Rice JM, Zweifach A, Lynes MA. Metallothionein regulates intracellular zinc signaling during CD4+ T cell activation. *BMC Immunol.* 2016 Dec 2;17(1):13.
26. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):749–84.
27. Cheah Y, Yang W. Functions of essential nutrition for high quality spermatogenesis. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2011;02(04):182–97.
28. Saïd L, Banni M, Kerkeni A, Saïd K, Messaoudi I. Influence of combined treatment with zinc and selenium on cadmium induced testicular pathophysiology in rat. *Food and Chemical Toxicology.* 2010 Oct;48(10):2759–65.
29. Pellegrini MSF, Popescu LM. Telocytes. *Biomol Concepts.* 2011 Jan 1;2(6):481–9.
30. Hinescu ME, Popescu LM, Gherghiceanu M, Fausson-Pellegrini MS. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *J Cell Mol Med.* 2008;12(1):260–70.
31. Crețoiu SM, Crețoiu D, Popescu LM. Human myometrium - the ultrastructural 3D network of telocytes. *J Cell Mol Med.* 2012 Nov;16(11):2844–9.
32. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr LA, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent - *Journal of Biological Chemistry.* 1951;193(1):265–75.
33. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979 Jun 1;95(2):351–8.
34. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med.* 1976 Apr 1;15(2):212–6.
35. Aebi H. Catalase in vitro. In: *Methods in Enzymology.* Academic Press; 1984. p. 121–6.
36. Latendresse JR, Warbritton Ian R, Jonassen H, Creasy DM. Fixation of Testes and Eyes Using a Modified Davidson's Fluid: Comparison with Bouin's Fluid and Conventional Davidson's Fluid. *Toxicol Pathol.* 2002;30(4):524–533.
37. Wang Y. Epididymal Sperm Count. In: *Current Protocols in Toxicology.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. p. 16.6.1-16.6.5.
38. Trivedi PP, Tripathi DN, Jena GB. Hesperetin protects testicular toxicity of doxorubicin in rat: Role of NFκB, p38 and caspase-3. *Food and Chemical Toxicology.* 2011 Apr 1;49(4):838–47.
39. Johnsen SG. Testicular biopsy score count--a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones.* 1970;1(1):2–25.
40. Irvine DS. Declining sperm quality: a review of facts and hypotheses. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997 Dec;11(4):655–71.
41. Banerjee B, Nandi P, Chakraborty S, Raha S, Sen PC, Jana K. Resveratrol ameliorates benzo(a)pyrene-induced testicular dysfunction and apoptosis: involvement of p38 MAPK/ATF2/iNOS signaling. *J Nutr Biochem.* 2016;34:17–29.
42. Cetik S, Ayhanci A, Sahinturk V, Cetik S, Ayhanci A, Sahinturk V. Protective Effect of Carvacrol Against Oxidative Stress and Heart Injury in Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Rat. *Brazilian Archives of Biology and Technology.* 2015 Aug;58(4):569–76.

43. El-Sheikh AA, Morsy MA, Okasha AM. Inhibition of NF- κ B/TNF- α pathway may be involved in the protective effect of resveratrol against cyclophosphamide-induced multi-organ toxicity. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2017 Jul 4;39(4):180–7.
44. Maremanda KP, Khan S, Jena G. Zinc protects cyclophosphamide-induced testicular damage in rat: Involvement of metallothionein, tesmin and Nrf2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Mar 14;445(3):591–6.
45. Oboh G, Akomolafe TL, Adetuyi AO. Inhibition of cyclophosphamide-induced oxidative stress in brain by dietary inclusion of red dye extracts from sorghum (*Sorghum bicolor*) stem. *J Med Food.* 2010 Oct;13(5):1075–80.
46. Hosseini A, Zare S, Borzouei Z, Ghaderi Pakdel F, Blvd R. Cyclophosphamide-induced testicular toxicity ameliorate by American ginseng treatment: An experimental study. Vol. 16, *Int J Reprod BioMed.* 2018. 711–18
47. Ramos S de P, Goessler KF, Ruiz RJ, Ferrari O, Polito MD, Salles MJS. Exercise protects rat testis from cyclophosphamide-induced damage. *Acta Sci Biol Sci.* 2013;35(1):105–13.
48. Nie Z, Zhang L, Chen W, Zhang Y, Hua R, Wang W, et al. The protective effects of pretreatment with resveratrol in cyclophosphamide-induced rat ovarian granulosa cell injury: In vitro study. *Reprod Toxicol.* 2020 Aug 1;95:66–74.
49. Zhang Y, Guo L, Law BYK, Liang X, Ma N, Xu G, et al. Resveratrol decreases cell apoptosis through inhibiting DNA damage in bronchial epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2020;45(6):1673–84.
50. Halsted JA, Ronaghy HA, Abadi P, Haghshenass M, Amirhakemi GH, Barakat RM, et al. Zinc deficiency in man. *Am J Med.* 1972 Sep 1;53(3):277–84.
51. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schuler AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med.* 1963 Apr;61:537–49.
52. Kuršvietienė L, Stanevičienė I, Mongirdienė A, Bernatoniene J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. Vol. 52, *Medicina (Lithuania).* Elsevier B.V.; 2016. p. 148–55.
53. Nie Z, Zhang L, Chen W, Zhang Y, Wang W, Hua R, et al. The protective effects of resveratrol pretreatment in cyclophosphamide-induced rat ovarian injury: an vivo study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):914–9.
54. Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys.* 2004 Oct 1;430(1):97–103.
55. Yurtçu M, Abasıyanık A, Avunduk MC, Karagözoğlu E, Abasıyanık F. Testis Torsiyonundaki İskemi-Reperfüzyon Hasarını Önlemede Melatonin ve Steroidin Tek Doz ve Yedi Günlük Tedavilerinin Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2005;25(4):496–500.
56. Yuluğ E, Türedi S, Karagüzel E, Kutlu O, Mentşe A, Alver A. The short term effects of resveratrol on ischemia-reperfusion injury in rat testis. *J Pediatr Surg.* 2014 Mar 1;49(3):484–9.
57. Chen H, Liu J, Luo L, Baig MU, Kim JM, Zirkin BR. Vitamin E, aging and Leydig cell steroidogenesis. *Exp Gerontol.* 2005 Aug 1;40(8–9):728–36.
58. Free MJ, Schluntz GA, Jaffe RA. Respiratory Gas Tensions in Tissues and Fluids of the Male Rat Reproductive Tract1. *Biol Reprod.* 1976 May 1;14(4):481–8.
59. Peltola V, Mantyla E, Huhtaniemi I, Ahotupa M. Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activities in the Rat Testis after Cigarette Smoke Inhalation or Administration of Polychlorinated Biphenyls or Polychlorinated Naphthalenes. *J Androl.* 1994 Jul 8;15(4):353–61.
60. Quinn PG, Payne AH. Oxygen-mediated damage of microsomal cytochrome P-450 enzymes in cultured leydig cells. Role in steroidogenic desensitization. *J Biol Chem.* 1984 Apr 10;259(7):4130–5.
61. Zini A, O'Bryan MK, Magid MS, Schlegel PN. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death. *Biol Reprod.* 1996 Nov;55(5):935–41.
62. Nair N, Bedwal S, Prasad S, Saini MR, Bedwal RS. Short-term zinc deficiency in diet induces increased oxidative stress in testes and epididymis of rats. *Indian J Exp Biol.* 2005 Sep;43(9):786–94.
63. Ghosh D, Das UB, Ghosh S, Mallick M, Debnath J. Testicular Gametogenic and Steroidogenic Activities in Cyclophosphamide Treated Rat: A Correlative Study With Testicular Oxidative Stress. *Drug Chem Toxicol.* 2002 Jan 7;25(3):281–92.
64. Zini A, Schlegel PN. Effect of Hormonal Manipulation on mRNA Expression of Antioxidant Enzymes in the Rat Testis. *J Urol.* 2003 Feb 1;169(2):767–71.

65. Cheol-hun Son, Dong Yeok Shin, Sung-dae Kim, Hee-seong Park, Min Ho Jung, Jae-ho Bae, et al. Improvement of Antitumor Effect of Intratumoral Injection of Immature Dendritic Cells Into Irradiated Tumor by Cyclophosphamide in Mouse Colon Cancer Model. *Journal of Immunotherapy*. 2012 Oct 1;35(8):607–14.
66. Marini M, Rosa I, Guasti D, Gacci M, Sgambati E, Ibba-Manneschi L, et al. Reappraising the microscopic anatomy of human testis: identification of telocyte networks in the peritubular and intertubular stromal space. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
67. Awad M, Ghanem ME. Localization of telocytes in rabbits testis: Histological and immunohistochemical approach. *Microsc Res Tech*. 2018 Nov 1;81(11):1268–74.
68. Yifei Liu, Yu Liang, Siyi Wang, Imran Tarique, Waseem Ali Vistro, Haiyan Zhang, et al. Identification and characterization of telocytes in rat testis. *Aging*. 2019 Aug 14;11(15):5757–68.
69. Pawlicki P, Hejmej A, Milon A, Lustofin K, Płachno BJ, Tworzydło W, et al. Telocytes in the mouse testicular interstitium: implications of G-protein-coupled estrogen receptor (GPER) and estrogen-related receptor (ERR) in the regulation of mouse testicular interstitial cells. *Protoplasma*. 2019 Mar 1;256(2):393–408.
70. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, Dua HS, Hopkinson A. Concise Review: Evidence for CD34 as a Common Marker for Diverse Progenitors. *Stem Cells*. 2014;32(6):1380.
71. Abe K, Kameyama H, Abe S ichi. CD34 is Expressed in Endothelial Cells in Embryonic Testes and is Additionally Expressed in Non-Endothelial Cells in Postnatal Mouse Testes. *Zoolog Sci*. 2022 Jun 9;39(5).

Colpocleisis in the surgical treatment of pelvic organ prolapse: clinical experience

Pelvik organ sarkmasının cerrahi tedavisinde kolpokleizis: klinik deneyim

Gökay Özçeltik 

Department of Obstetrics and Gynecology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to present the clinical experience with colpocleisis by evaluating patient characteristics and long-term follow-up data.

Materials and Methods: This is a retrospective cohort study evaluating patients who underwent obliterative surgery for pelvic organ prolapse (POP) between 2010 and 2017. Patients who underwent colpocleisis without hysterectomy (C) (n=68) and colpocleisis of vaginal vault (CVV) (n=22) were included in this study.

Results: The mean age of the study population was 72.7 years (range 55-89). The majority of the patients underwent colpocleisis as their primary surgical procedure for POP, as only 5.6% of the study group had a history of previous prolapse surgery. The mean follow-up duration was 49.5 months (range 1.5-109). Patient satisfaction with the surgery was high, with 98.9% of patients expressing they were "very satisfied" and 1.1% "satisfied". There were two cases of recurrence (2.2%), and both were in the C group. One patient (1.1%) reported regret after surgery due to her husband's remorse about choosing an obliterative procedure. The recurrence rates, patient satisfaction, and regret were comparable between C and CVV groups.

Conclusion: Colpocleisis is a viable option for the surgical treatment of POP, offering a high rate of success and patient satisfaction in long-term. Despite being an obliterative procedure, colpocleisis has acceptance as the primary surgical procedure by patients regardless of their marital status, and regret rate after surgery is low. Therefore, colpocleisis should be thoroughly discussed and included in the preoperative counseling and surgical planning of all patients with POP.

Keywords: Colpocleisis, pelvic organ prolapse, recurrence, regret, satisfaction.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hasta özelliklerini ve uzun süreli takip verilerini analiz ederek kolpokleizis ile ilgili klinik deneyimi sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mevcut çalışma, 2010 ve 2017 yılları arasında pelvik organ prolapsusu (POP) için obliteratif cerrahi uygulanan hastaları değerlendiren retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Histerektomiz kolpokleizis (C) (n=68) ve vajinal kaf kolpokleizisi (CVV) (n=22) uygulanan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 72.7 idi (aralık 55-89). Çalışma grubunun sadece %5,6'sında daha önce prolapsus cerrahisi öyküsü olup kolpokleizis hastaların çoğuna POP için birincil cerrahi prosedür olarak uygulandı. Ortalama takip süresi 49.5 aydı (aralık 1.5-109).

Corresponding author: Gökay Özçeltik
Department of Obstetrics and Gynecology, Ege University
Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye
E-posta: gokayozceltik@hotmail.com
Application date: 18.08.2022 Accepted: 28.09.2022

Ameliyattan hasta memnuniyeti yüksek olup hastaların %98.9'u "çok memnun" ve %1.1'i "memnun" olduklarını belirttiler. İki nüks vakası (%2.2) vardı ve ikisi de C grubundaydı. Bir hasta (%1.1) ameliyattan sonra pişmanlık bildirmiş olup bu kocasının obliteratif bir prosedür seçiminden dolayı pişmanlığından kaynaklıydı. Nüks oranları, hasta memnuniyeti ve pişmanlık, C ve CVV grupları arasında karşılaştırılabilirdi.

Sonuç: Kolpopleizis, POP'un cerrahi tedavisi için uygun bir seçenek olup uzun dönemde yüksek başarı oranı ve hasta memnuniyeti sunar. Kolpopleizis, obliteratif bir işlem olmasına rağmen, hastalar tarafından medeni durumlarından bağımsız olarak birincil cerrahi işlem olarak kabul görmektedir ve cerrahi sonrası sonrası pişmanlık oranı düşüktür. Bu nedenle, kolpopleizis, POP'lu tüm hastaların preoperatif danışmanlığında ve cerrahi planlamasında kapsamlı bir şekilde tartışılmalı ve dahil edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kolpopleizis, memnuniyet, pelvik organ sarkması, pişmanlık, rekürrens.

INTRODUCTION

Pelvic organ prolapse (POP) is the protrusion of pelvic organs into or beyond the vaginal canal. POP affects approximately 40% of women over the age of 50, and the lifetime risk of undergoing POP surgery is estimated to be 12.6% (1). Due to the aging population globally, the prevalence of POP is expected to rise, as the incidence of POP increases with age (2).

Patients with symptomatic POP experience everyday discomfort, resulting in a decline in quality of life (1, 2). Management of POP can be conservative, such as pelvic floor muscle training or pessary use, or surgical. The choice of treatment is determined by the severity of prolapse and associated symptoms, as well as the patient's activity and overall health status. Patients who decline or cannot benefit from conservative measures may opt for surgery. Surgical treatment of POP can be performed by either reconstructive or obliterative procedures. The capacity to maintain coital function after surgery is the primary distinction between reconstructive and obliterative procedures.

Obliterative surgery, commonly referred to as colpocleisis, aims surgically close the vaginal canal. First described in the nineteenth century, colpocleisis is primarily reserved for frail or elderly women with medical comorbidities who are no longer sexually active (2), as it is associated with shorter operating times, lower blood loss and less morbidity compared to reconstructive procedures (1, 3). A recent review suggests that colpocleisis and obliterative techniques are becoming increasingly popular, and the number of publications on the topic has increased in recent years (2). There are publications reporting on Turkish clinicians' experiences with colpocleisis (4, 5). However, the data regarding success, patient satisfaction, and

regret on long-term follow-up are limited in these studies. The objective of this study was to present the clinical experience with colpocleisis by analyzing patient characteristics and long-term follow-up data.

MATERIALS and METHODS

This is a retrospective cohort study of patients who underwent colpocleisis between 2010 and 2017 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ege University School of Medicine, Izmir, Türkiye. After receiving institutional review board approval (20-1T/43, 09-01-2020), we identified all patients who underwent colpocleisis and included cases who had colpocleisis without hysterectomy (C) or colpocleisis of vaginal vault (CVV), according to the terminology recommended by the American Urogynecologic Society (AUGS) and the International Urogynecological Association (IUGA) (6). Starting from 2017, patients have favored colpocleisis with hysterectomy versus C. Since the follow-up data regarding colpocleisis with hysterectomy was limited, the time span of the study was determined as 2010-2017 to cover the period before the change in clinical practice. Patients who underwent colpocleisis with hysterectomy during the study period were excluded due to small number of patients (n=2) treated with this approach.

Electronical and paper medical reports were reviewed to extract perioperative and follow-up data. Patient characteristics included age, body mass index, prolapse stage, marital status, gravida, para, American Society of Anesthesiologists (ASA) class, and history of previous prolapse surgery. Routine postoperative follow-up was scheduled at 6 weeks, 3 months, 6 months, 1 year, and yearly afterwards. Recurrence was defined as having a symptomatic prolapse or asymptomatic prolapse beyond hymen detected at follow-up

examinations. At each follow-up visit, patients were inquired about their satisfaction with the surgery. Patients were also inquired about whether they or their partners had any regrets about having undergone an obliterative procedure.

The surgical technique for C included dissection of the vaginal epithelium from the underlying fibromuscular tissue in rectangular areas anteriorly and posteriorly. Lateral tunnels were formed by placing sutures on the remaining vaginal epithelium bilaterally. Then the denuded rectangular portions were sewn together in multiple layers. During CVV, vaginal epithelium was completely dissected from the underlying fibromuscular tissue instead of rectangular portions. The denuded fibromuscular tissue was then sewn together in multiple layers, similarly to C. Mean, standard deviation, and median (range) were used to present continuous variables. Categorical variables were presented as numbers (percentage). In the analysis of

continuous variables, the Mann Whitney U test or Student t-test was used, as appropriate. The Fisher's exact test was used to analyze categorical variables. Statistical significance was defined as a P-value of less than .05. For all analyses, GraphPad Prism version 9 for macOS was used (GraphPad Software, La Jolla California, USA).

RESULTS

A total of 90 patients who underwent an obliterative procedure were included in this study. Twenty-two patients (24.4%) underwent CVV, and 68 patients (75.6%) underwent C. Patient characteristics were summarized in Table-1. The mean age of the study population was 72.7 years (range 55-89). The majority of the patients had Stage 3 (41.1%) or Stage 4 (51.1%) prolapse. Nearly half of the study group were married (46.7%), while the rest were widowed (51.1%) or single (2.2%).

Table-1. Patient characteristics.

	All patients (n=90)		Colpocleisis of vaginal vault (n=22)		Colpocleisis without hysterectomy (n=68)		p- value
	Mean ± SD	Median (Range)	Mean ± SD	Median (Range)	Mean ± SD	Median (Range)	
Age, years	72.7 ± 5.9	72 (55 - 89)	73.5 ± 4.9	73 (64-83)	72.5 ± 6.3	72 (55 - 89)	0.498
BMI, kg/m²	28.4 ± 4.8	27.7 (16.7 - 41.3)	29.2 ± 4.1	27.4 (23.4- 41.3)	28.2 ± 5	27.8 (16.7 - 40.4)	0.398
Gravida	4.7 ± 2.7	4 (0-15)	4.3 ± 2.7	4 (1-10)	4.8 ± 2.7	4 (0-15)	0.452
Para	3.6 ± 2.1	3 (0-11)	3.5 ± 2.5	3 (1-8)	3.6 ± 2.0	3 (0-11)	0.849
ASA class	n	%	n	%	n	%	
1 - 2	67	74.4%	18	81,8%	49	72.1%	0.415
3 - 4	23	25.6%	4	18,2%	19	27.9%	
Prolapse stage	n	%	n	%	n	%	
Stage 2	7	7.8%	2	9,1%	5	7.4%	> 0.999
Stage 3	37	41.1%	8	36.4%	29	42.6%	0.629
Stage 4	46	51.1%	12	54.5%	34	50.0%	0.808
Marital status	n	%	n	%	n	%	
Married	42	46.7%	11	50.0%	31	45.6%	0.808
Widowed	46	51.1%	11	50.0%	35	51.5%	> 0.999
Single	2	2.2%	0	0.0%	2	2.9%	> 0.999
Prior prolapse surgery	5	5.6%	1	4.5%	4	5.9%	> 0.999

BMI = body mass index, **ASA** = American Society of Anesthesiologists

^a Mann Whitney U test or Student t-test

Table-2. Follow-up data.

	All patients (n=90)			Colpocleisis of vaginal vault (n=22)		Colpocleisis without hysterectomy (n=68)			p- value a	
	Mean SD	±	Median (Range)	Mean SD	±	Median (Range)	Mean SD	±		Median (Range)
Follow-up, months	49.6 31.2	±	49.5 (1.5-109)	49.5 ± 32		50.5 (1.5-109)	50.1 29.3	±	47 (1.5 - 93)	
Satisfaction	n		%	n		%	n		%	
Very satisfied	89		98,9%	22		100,0%	67		98,5%	> 0.999
Satisfied	1		1,1%	0		0,0%	1		1,5%	> 0.999
Recurrence	2		2,2%	0		0,0%	2		2,9%	> 0.999
Regret	1		1,1%	0		0,0%	1		1,5%	> 0.999

^a The Fisher's exact test

The rate of patients with ASA Class 1-2 was 74.4%, and the rate of patients with ASA Class 3-4 was 25.6%. Most of the patients received their primary surgical treatment for POP, with only 5.6% (n=5) having a history of prolapse surgery. Patient characteristics were comparable between the groups (p values presented in Table-1).

Follow-up data were presented in Table-2. All patients attended the first follow-up visit scheduled 6 weeks after surgery and the median follow-up was 49.6 months (range 1.5-109). The patient satisfaction with the procedure was very high, with 98.9% (n=89) reporting they were "very satisfied" and 1.1% (n=1) "satisfied". The satisfaction rate was comparable in both groups (p > 0.999). A single case (1.1%) of regret regarding obliterative surgery was documented, in which the patient expressed her husband's remorse about the procedure. There were 2 recurrences (2.2%) in the whole study population. While both were in the C group, there was no significant difference for the rate of recurrence between the groups (p > 0.999). Recurrence occurred in the early period in both cases, before the first follow-up visit, and managed by performing repeat obliterative procedures.

DISCUSSION

Traditionally, colpocleisis is considered a suitable surgery for frail elderly women. The loss of coital

function is one of the reasons for this consideration. Another reason is that colpocleisis is an effective, safe, and minimally invasive option. However, colpocleisis remains a viable option for women who do not fall into the frail elderly category. A survey study that included 322 doctors in the USA reported that 41% of respondents had no age cutoff for offering colpocleisis, and only 18% considered colpocleisis reserved for high-risk surgical candidates with multiple morbidities. The mean age in the present study (72.7 years) was similar to the mean ages of 70 and 75 years reported by earlier studies from Türkiye (4, 5), even though it was lower than US studies reporting mean ages of between 79 and 81 years (3). In the present study, most of the patients (74.4%) had ASA class 1-2. Almost half of the participants (46.7%) were married, which was lower than the reported rates of 52% and 63% in previous Turkish studies. Additionally, the majority of the women (94.4%) included in the present study underwent colpocleisis as their primary surgical procedure for POP. The findings of the present study combined with previous studies from Türkiye suggest that colpocleisis meets the needs of many Turkish women regardless of their marital status, even though they did not fall into the frail elderly category.

The high success rate, patient satisfaction and low regret rate reported in the literature (1,7–9) were supported by this study. With a mean follow-up of 49.6 months, there were two (2.2%) recurrent cases. The recurrences were due to early detachment of sutures within the six weeks after surgery in both cases and were managed by repeat colpocleisis procedures. Apart from two early recurrent cases, there were no POP recurrences on long-term follow-up. Regret was present in one case (1.1%), which was related to the patient's partner rather than the patient herself.

The role of concomitant hysterectomy at the time of colpocleisis is still unclear (1). While the addition of hysterectomy eliminates the future risk for endometrial or cervical cancer and pyometra formation, a study using decision analysis suggest that colpocleisis with hysterectomy may be justified in patients younger than 40 years of age (10). In the present study, there were no incidents like endometrial or cervical cancer or pyometra formation in the follow-up patients who underwent C. The comparison of follow-up data of patients who underwent C and CVV did not reveal difference in terms of satisfaction, recurrence, and regret (Table-2). However, although most of the women who did not have a hysterectomy underwent C during the study period, the option of colpocleisis with a

hysterectomy should not be completely ruled out. The choice between C and colpocleisis with hysterectomy must be individualized upon discussing the pros and cons of both options with the patient.

This study has the same drawbacks that any retrospective study inevitably does. Additionally, this study did not report on long-term pelvic floor symptoms using questionnaires. Strengths of our study include the number of patients and follow-up duration, which provides valuable data, especially for surgeons from Türkiye.

CONCLUSION

Colpocleisis is a viable option for the surgical treatment of POP, offering a high rate of success and patient satisfaction in long-term follow-up. Even though the coital function is lost due to the obliterative nature of the procedure, colpocleisis has acceptance as the primary surgical procedure by patients regardless of their marital status, and regret rate after surgery is low. These facts suggest that colpocleisis meets the needs of many women, especially elderly; therefore, it should be thoroughly discussed and included in the preoperative counseling and surgical planning of all patients with POP.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest.

References


1. Lu M, Zeng W, Ju R, Li S, Yang X. Long-Term Clinical Outcomes, Recurrence, Satisfaction, and Regret After Total Colpocleisis With Concomitant Vaginal Hysterectomy: A Retrospective Single-Center Study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2021 Apr; 27 (4): e510–5.
2. Felder L, Heinzelmänn-Schwarz V, Kavvadias T. How does colpocleisis for pelvic organ prolapse in older women affect quality of life, body image, and sexuality? A critical review of the literature. *Womens Health (Lond Engl).* 2022 Jan; 18: 174550572211110.
3. Wang Y ting, Zhang K, Wang H fang, Yang J fang, Ying Y, Han J song. Long-term efficacy and patient satisfaction of Le Fort colpocleisis for the treatment of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2021 Apr; 32 (4): 879–84.
4. Cengiz H, Ekin M, Yeşil A, Yıldız Ş, Yaşar L. Kolpocleisis: Türkiye'de Bir Üçüncü Basamak Merkezin Deneyimi. *J Clin Obstet Gynecol.* 2014; 24 (2): 80-83.
5. Güngör Uğurlucan F, Alper N, Ayyıldız Erkan H, Yücesoy B, Nehir A, Yalçın Ö. Pelvik Organ Prolapsus Cerrahisinde Lefort Kolpocleisis-İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi. *J Clin Obstet Gynecol.* 2013; 23 (2): 76-79.
6. Developed by the Joint Writing Group of the American Urogynecologic Society and the International Urogynecological Association. Joint report on terminology for surgical procedures to treat pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020 Mar; 31 (3): 429–63.

7. Grzybowska ME, Futyma K, Kusiak A, Wydra DG. Colpocleisis as an obliterative surgery for pelvic organ prolapse: is it still a viable option in the twenty-first century? Narrative review. *Int Urogynecol J*. 2022 Jan; 33 (1): 31–46.
8. Ugianskiene A, Glavind K. Follow-up of patients after colectomy or Le Fort colpocleisis: Single center experience. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Jul; 262: 142–6.
9. Zebede S, Smith AL, Plowright LN, Hegde A, Aguilar VC, Davila GW. Obliterative LeFort Colpocleisis in a Large Group of Elderly Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Feb; 121 (2): 279–84.
10. Jones KA, Zhuo Y, Solak S, Harmanli O. Hysterectomy at the time of colpocleisis: a decision analysis. *Int Urogynecol J*. 2016 May; 27 (5): 805–10.

The role of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery training

Tiroid cerrahisi eğitiminde intraoperatif nöromonitörizasyonun rolü

Mehmet Üstün¹  Korhan Tuncer¹  Göksever Akpınar¹  Buğra Sağlam¹ 

Necdet Güler¹  Özer Makay² 

¹ Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Izmir, Türkiye

² Ege University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Intraoperative nerve monitoring (IONM) during thyroid surgery has been widely accepted as an additive improvement to the gold standard of visually identifying the RLN. This study aims to evaluate the role of IONM application in thyroid surgery education during general surgery residency.

Materials and Methods: Patients who underwent total thyroidectomy between January 2012 and December 2019 were included in the study. The patients were divided into 2 groups according to the use of IONM (Group 1: With IONM, Group 2: Without IONM). These groups were also divided into subgroups as assistants and experts among themselves.

Results: This study involved 256 patients. There were 116 patients in group 1, and 140 patients in group 2. Histologic analysis results revealed that IONM was used more frequently in patients with a malignancy ($p=0.015$). The median operative time was significantly longer when IONM was used, with an operative time of 130 minutes for group 1 and 120 minutes for group 2 ($p=0.015$). When Group 1B and Group 2B were compared among themselves, the median operation time in Group 1B was 130 minutes, and the median operation time in Group 2B was 125 minutes ($p=0.026$). In the comparison between Groups 1B and 2B, it was detected that the rate of use of IONM was higher in malignancies ($p=0.025$).

Conclusion: According to our results, the use of IONM did not reduce the incidence of RLN paralysis in thyroidectomy performed by specialists and residents.

Keywords: Thyroidectomy, intraoperative nerve monitoring, thyroid surgery training.

ÖZ

Amaç: Tiroid cerrahisi sırasında intraoperatif sinir monitörizasyonu (İONM), rekürren laringeal siniri (RLS) görsel olarak tanımlamanın altın standardına ilave bir gelişme olarak geniş çapta kabul görmüştür. Bu çalışma, genel cerrahi ihtisası sırasında tiroid cerrahisi eğitiminde İONM uygulamasının rolünü değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında total tiroidektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar İONM kullanımına göre 2 gruba ayrıldı (Grup 1: İONM'li, Grup 2: İONM'siz). Bu gruplar da kendi aralarında asistan ve uzman olarak alt gruplara ayrılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya 256 hasta dahil edildi. Grup 1'de 116, grup 2'de 140 hasta vardı. Histolojik analiz sonuçları İONM'nin malignitesi olan hastalarda daha sık kullanıldığını gösterdi ($p=0.015$). Grup 1 için 130 dakika ve grup 2 için 120 dakika operasyon süresi ile İONM kullanıldığında medyan operasyon süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.015$). Grup 1B ve Grup 2B kendi aralarında karşılaştırıldığında Grup 1B'de ortalama ameliyat süresi 130 dakika, Grup 2B'de ortalama ameliyat süresi 125 dakika idi ($p=0.026$). Grup 1B ve 2B karşılaştırmasında malignitelere İONM kullanım oranının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.025$).

Corresponding author: Korhan Tuncer

Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Izmir, Türkiye

E-mail: korhantuncer19@gmail.com

Application date: 18.05.2022 Accepted: 15.06.2022

Sonuç: Sonuçlarımıza göre uzman ve asistanlar tarafından yapılan tiroidektomilerde İONM kullanımı RLS paralizi insidansını azaltmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Tiroidektomi, intraoperatif sinir monitörizasyonu, tiroid cerrahisi eğitimi.

INTRODUCTION

The progress in diagnosing thyroid diseases led to an increased number of thyroidectomies recently (1). This increases the importance of the place of thyroid surgery in general surgery education. The goal of thyroid surgery is to complete the procedure with the lowest complication rate without adversely affecting surgical success and quality of life. Lack of surgical experience is one of the most important factors in the development of complications (2).

Surgeon experience of more than 25 thyroidectomies/year was reported to reduce complications in thyroid surgery (3). But the vast majority of thyroidectomies are performed by surgeons who do not have such experience. For this reason, general surgery residency training shall include appropriate attention to thyroid surgery also involving current improvements in the technique. Accreditation Council for Graduate Medical Education in the United States in 2017 stated that general surgery residents required 15 endocrine surgery cases, ten of which were thyroid or parathyroid surgery, during their training (4).

The most serious complications of thyroidectomy are hypoparathyroidism and recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy. RLN paralysis affects people's quality of life significantly especially if it's permanent. Visualizing to preserve the RLN has become the standard for nearly 90 years (5). Intraoperative nerve monitoring (IONM) during thyroid surgery has been widely accepted as an additive improvement to the gold standard of visually identifying the RLN (6).

This study aims to evaluate the role of IONM application in thyroid surgery education during general surgery residency.

MATERIALS and METHODS

Patients who underwent total thyroidectomy between January 2012 and December 2019 were included in the study. Patients under 18 years of age, who were undergoing secondary thyroid surgery, and the ones with simultaneous parathyroidectomy, neck dissection, hemithyroidectomy and vocal cord dysfunction in the preoperative evaluation were excluded from the study. Demographics, histopathological and clinical diagnoses, duration of operation, length of

hospital stay, complications were studied retrospectively.

The patients were divided into 2 groups as the patients.

Group 1: With IONM

Group 2: Without IONM

These groups were further divided into subgroups among themselves. IONM was not performed to the patients in Group 2 due to the fact that the use of IONM was not so common in the first years of the study and due to the financial reasons of the institution. None of the patients in Group 1 had any complications related to performing IONM.

Groups 1A and 2A: Consisted of patients whose surgeries were performed by a qualified general surgeon.

Groups 1B and 2B: 1B and 2B consisted of patients who were operated by 4th year residents with supervising by a qualified general surgeon

In IONM performing, intermittent stimulation technique and sterile disposable bipolar stimulation probe (NIM, Dr. Langer, Germany) and (Neurostyle Smart IONM Intraoperative nerve monitor, Neurostyle Neurological & Neuromuscular Devices, Singapore) were used for nerve stimulation. Threshold of monitor 100 μ V, probe 1 mA current, set to 100 μ s excitation time at 4 Hz frequency.

The amplitude of the electromyography (EMG) waves defined the adductor motor function of the vocal cords. RLN measurements were made using the standard steps of intraoperative nerve monitoring. (Table-1) (7). EMG responses were recorded.

A positive warning signal for RLN was defined as both an audible beep on the monitor and an EMG wave above 100 μ V. Measurements and administrations were done in accordance with international criteria (8).

The surgical technique involved conventional standard ligation (clamping-tie) and vascular closure devices for hemostasis. Parathyroid glands were identified and dissected within their capsules maintaining vascularization as much as possible. The recurrent nerve was always identified at the laryngeal penetration point. Approval from the institutional research ethics board was obtained (decision number 2022/01-33). The study made in accordance with the Helsinki Declaration.

Table-1. Standard steps of RLN monitoring in intraoperative nerve monitoring.

Step	Symbol	Procedure
I	L1	Preoperative vocal cord examination
II	V1	Stimulation of the ipsilateral vagus prior to RLN exploration
III	R1	First stimulation of RLN
IV	R2	Stimulation of the RLN from its most proximal point after dissection is complete
V	V2	Vagus stimulation after bleeding control is complete
VI	L2	Postoperative vocal cord examination

Table-2. Demographic and clinical characteristics of all patients.

	All patients n=256	Group 1 (with IONM) n=116	Group 2 (without IONM) n=140	p-value
Sex, n (%)				0.946
Male	80 (31.3)	36 (31)	44 (31.4)	
Female	176 (68.8)	80 (69)	96 (68.6)	
Age (years), mean±SD	48.1±12.5	47±12.3	48.9±12.7	0.220
Preoperative diagnosis, n (%)				0.100
Multinodular goiter	121 (47.3)	46 (39.7)	75 (53.6)	
Toxic multinodular goiter	9 (3.5)	4 (3.4)	5 (3.6)	
Differentiated thyroid cancer	91 (35.5)	50 (43.1)	41 (29.3)	
Graves' disease	34 (13.3)	15 (12.9)	19 (13.6)	
Medullary thyroid cancer	1 (0.4)	1 (0.9)	0	
Performing the surgery, n (%)				0.784
Resident surgeon	126 (49.2)	56 (48.3)	70 (50)	
Expert surgeon	130 (50.8)	60 (51.7)	70 (50)	
Pathologic diagnosis, n (%)				0.015
Benign	164 (64.1)	65 (56)	99 (70.7)	
Malignancy	92 (35.9)	51 (44)	41 (29.3)	
Operation time (min), median (Q1-Q3)	128 (110-150)	130 (120-155)	120 (110-150)	0.015
Hospital stay (days), median (Q1-Q3)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.083
Complications				
Transient RLN palsy	8 (3.1)	4 (3.4)	4 (2.9)	1.000*
Permanent RLN palsy	2 (0.8)	0	2 (1.4)	0.502*
Transient hypoparathyroidism	80 (31.3)	39 (33.6)	41 (29.3)	0.456
Permanent hypoparathyroidism	2 (0.8)	2 (1.7)	0	0.204*
Postoperative bleeding	3 (1.2)	3 (2.6)	0	0.092*

SD, standard deviation; RLN, recurrent laryngeal nerve

* Fisher's Exact test was used

Statistical Analysis

Statistical analyses were done with IBM SPSS Statistics software, version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). The number of units (n), percent (%), mean \pm standard deviation (SD), median (Q1-Q3) values were given where appropriate. Chi-Square test were used to evaluate categorical variables. The normal distribution of data's continuous variables were evaluated by Shapiro Wilk test. Independent Samples t-test was used for variables with normal distribution, and Mann-Whitney U test for variables that did not fit the normal distribution. $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULTS

This study involved 256 patients. There were 116 patients in group 1, and 140 patients in group 2. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, age, postoperative complications and length of hospital stay (Table-2).

Histologic analysis results revealed that IONM was used more frequently in patients with a malignancy. Examining the groups, 65 (56%) patients in group 1 were reported as benign, 51 (44%) patients were reported as malignant, 99 (70.7%) patients in group 2 were reported as benign and 41 (29.3%) as malignant ($p=0.015$). The median operative time was significantly longer when IONM was used, with an operative time of 130 (120-155) minutes for group 1 and 120 (110-150) minutes for group 2 ($p=0.015$).

Then the subgroups regarding whether the surgeon was a resident or consultant were analyzed. Number of patients in each group was similar: group 1A: 60 (51.7%) patients, group 1B: 56 (48.3%), group 2A: 70 (50%), and group 2B: 70 (50%).

There was no difference in terms of age, gender, operation time, hospital stay, histopathological results, and postoperative complications when group 1A and group 2A were compared among themselves. When Group 1B and Group 2B were compared among themselves, the median operation time in Group 1B was 130 (120-160) minutes, and the median operation time in Group 2B was 125 (110-141) minutes ($p=0.026$).

In the comparison between Groups 1B and 2B, it was detected that the rate of use of IONM was higher in malignancies ($p=0.025$). There was no significant difference was found between the two

groups in terms of age, gender, length of hospital stay, and postoperative complications.

DISCUSSION

The use of IONM in thyroid surgery is becoming more common. This study aims to determine the importance of IONM application in residency training. According to our results, the use of IONM did not reduce the incidence of RLN paralysis in thyroidectomy performed by specialists and residents.

The most serious complications of thyroidectomy are hypoparathyroidism and RLN paralysis. According to a recent meta-analysis, the median incidence of transient and permanent hypoparathyroidism following thyroidectomy ranges from 19% to 38% and 0% to 3%, respectively (7). In a meta-analysis of RLN injuries, where 25000 cases were evaluated; the mean rate of transient RLN palsy was 9.8% (1.4–38.4%), and the rate of permanent RLN palsy was 2.3% (0–18.6%) (8). IONM is used to prevent RLN injury in thyroid and parathyroid surgery, and there are various methods in its performing (9). Although there are many reports supporting IONM use in RLN dissection and identification (10-12), its contribution in reducing RLN injuries still controversial (13-14). However, it has also be reported that there is a significant decrease in the incidence of permanent RLN paralysis in low-volume surgeons using IONM (12).

The widespread use of IONM in thyroid surgery and the significant decrease in the incidence of permanent RLN paralysis with the use of IONM by low-volume surgeons has made the place of this practice in thyroid surgery education a matter of interest. A study by Erçetin et al. involving 748 patients showed that there was a significant difference in rate of RLN paralysis between residents and consultants when IONM was not used. On the other hand, this difference disappeared when IONM was used. They claimed the importance of IONM use when the surgeon has limited experience based on their results (6). Another interesting finding of this study was shortened operative time with IONM contrary to our study. This result was thought to occur due to the time spent for vagal nerve and RLN stimulation, and the time spent for the management of the problems encountered during the IONM performing. In addition, in our series, there was no significant difference in terms of

RLN palsy in patients operated by residents and specialists in the group with and without IONM.

In another series, 1116 patients operated by residents were evaluated. This study showed that the routine use of intermittent IONM during thyroid surgery did not reduce the incidence of RLN palsy but it provided surgeons with limited experience to be able to perform thyroidectomy with a complication rate comparable to experienced surgeons (15). This study was in line with ours showing a prolonged operative time when using IONM. In addition to our result, the prolonged operation time of less than 10 minutes due to the use of IONM was attributed to the lack

of surgical experience rather than the time spent for vagal nerve and RLN stimulation.

The limitations of this study are the small number of cases, the retrospective method, and the fact that the annual thyroidectomy volumes of the specialists who perform the operations are different and therefore one-to-one matches could not be done.

CONCLUSION

In conclusion, our study showed no superiority of IONM use both among consultants and residents.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Sosa JA, Wang TS, Yeo HL, et al. The maturation of a specialty: workforce projections for endocrine surgery. *Surgery*. 2007; 142: 876– 83.
2. Ali U Emre, Güldeniz Karadeniz Cakmak, Oge Tascilar, Bülent H Ucan, Oktay Irkorucu, Kemal Karakaya et al. Complications of total thyroidectomy performed by surgical residents versus specialist surgeons. *Surg Today*. 2008; 38 (10): 879-85. doi:10.1007/s00595-008-3760-4.
3. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? *Ann Surg*. 2017; 265 (2): 402-7.
4. [http://www.acgme.org/Portals/0/440_GS_Defined Category Minimum Numbers.pdf](http://www.acgme.org/Portals/0/440_GS_Defined%20Category%20Minimum%20Numbers.pdf)
5. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations: principal nerve identification and a literature review. *Surgery* 1994; 115: 139-44.
6. Candaş Erçetin, Alper Şahbaz, Sami Acar, Fırat Tural, Nihat Aksakal, Serkan Sarı, Yeşim Erbil. Is intraoperative nerve monitoring useful for surgical training in thyroid surgery? *Turk J Surg*. 2018 Nov 20; 35 (4): 259-64. doi:10.5578/turkjsurg.4281.
7. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP 2014 Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 101: 307-20.
8. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 624–9.
9. Peter Angelos. Recurrent laryngeal nerve monitoring. state of the art, ethical and legal issues. *Surg Clin North Am* 2009 Oct; 89 (5): 1157-69.
10. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004; 136: 1310-22.
11. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 2004; 240: 9-17.
12. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A; German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008; 32: 1358-66.
13. Chan WF, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 2006; 140: 866-72.
14. Loch-Wilkinson TJ, Stalberg PL, Sidhu SB, Sywak MS, Wilkinson JF, Delbridge LW. Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *ANZ J Surg* 2007; 77: 377-80.
15. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Cho EY, Bolli M, Walz MK. Intraoperative neuromonitoring for surgical training in thyroid surgery: its routine use allows a safe operation instead of lack of experienced mentoring. *World J Surg* 2014; 38: 592-8.

Endometrium karsinomlarında immünohistokimyasal olarak yanlış-eşleşme onarım (MMR) protein ekspresyonunun prognostik parametreler ile ilişkisinin araştırılması

Investigation of the association of immunohistochemical mismatch repair (MMR) protein expression with prognostic parameters in endometrial carcinomas

Gürdeniz Serin¹  Pınar Savaş¹  Necmettin Özdemir¹ 
Osman Zekioğlu¹  Levent Akman² 

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Endometrium karsinomlarında son yıllardaki en önemli gelişme moleküler sınıflama olmuştur. Bu sınıflamada tümörler dört gruba ayrılmıştır: 1-POLE mutant grup, 2-Mikrosatellit instabil (MSİ) grup, 3-Yüksek kopya sayısı grubu (P53 mutasyonu), 4-Düşük kopya sayısı grubu. Bu gruplardan POLE ve MSİ grup daha iyi prognoza sahip olması ve immün-kontrol inhibitör tedavisinden fayda görebilme potansiyelleri ile öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda immünohistokimyasal (İHK) yöntemle MMR proteinlerinde (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) nükleer ekspresyon kaybı olan ve olmayan olguların prognostik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bölümümüzde 2017-2020 yılları arasında histerektomi materyalinde endometrium karsinomu tanısı almış ve İHK olarak MMR proteinlerinin değerlendirildiği 80 hasta çalışmaya alınmıştır. MMR kaybı olan ve olmayan olgular tümör boyutu, histolojik derece (HD), myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve servikal tutulum açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olguların 37'sinde (%46,3) MMR proteinlerinin herhangi birinde kayıp mevcutken, 43'ünde (%53,7) kayıp izlenmemiştir. MMR protein nükleer ekspresyon kaybı açısından olgular karşılaştırıldığında, kayıp saptanan olguların %45,9'da (17/37), kayıp saptanmayan olguların ise %27,9'da (12/43) histolojik derece III'tü ($p:0,03$). Myometrium 1/2 dış invazyon, servikal stromal tutulum ve LVİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızdaki olguların yaklaşık yarısında MMR proteinlerinin en az birinde kayıp saptanmıştır. En sık kayıp MLH-1 ve PMS-2 kaybı olarak ortaya çıkmıştır. MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı izlenen olguların HD'si kayıp saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olma eğilimindedir.

Anahtar Sözcükler: Endometrium kanseri, yanlış-eşleşme tamir, mikrosatellit instabilite.

ABSTRACT

Aim: The most crucial development in endometrial carcinomas has been molecular classification in recent years. In this classification, tumors were divided into: 1-POLE mutant group, 2-Microsatellite instable (MSI) group, 3-High copy number group (P53 mutation), 4-Low copy number group. Among these groups, POLE and MSI groups stand out with their better prognosis and potential to benefit from immune-checkpoint inhibitors.

We aimed to compare the prognostic parameters of cases with and without nuclear expression loss in MMR proteins (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) by immunohistochemically (IHC).

Sorumlu yazar: Gürdeniz Serin
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-posta: drgurdeniz@gmail.com
Başvuru tarihi: 19.04.2022 Kabul tarihi: 06.07.2022

Materials and Methods: In our department, 80 patients diagnosed with endometrial carcinoma in hysterectomy materials between 2017 and 2020 and whose MMR proteins were evaluated by IHC were included. Cases with and without MMR loss were compared in tumor size, histological grade (HG), myometrial invasion depth, lymphovascular invasion (LVI), and cervical involvement.

Results: There was a loss of any MMR proteins in 46.3% (37/80) of the cases. When the cases were compared in terms of loss of MMR protein expression, the histological grade was III in 45.9% (17/37) of cases with loss and 27.9% (12/43) of cases without a loss ($p:0.03$). There was no difference between the two groups regarding myometrium 1/2 external invasion, cervical stromal involvement, and LVI.

Conclusion: Loss of the MMR proteins was found in approximately half of the cases in our study. The most common loss was MLH1 and PMS2. HG of patients with loss of nuclear expression in MMR proteins tends to be significantly higher than cases without loss.

Keywords: Endometrium Cancer, Mismatch repair, Microsatellite instability.

GİRİŞ

Endometrial kanser (EK), son yıllarda insidansında ve mortalitesinde artış izlenen, batı ülkelerinde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Mevcut histopatolojik sınıflamanın tekrarlanabilirliğinin düşük olması ve bunu temel alan risk sınıflandırmasının bazı durumlarda yetersiz kalması hastaların bir kısmının aşırı veya yetersiz tedavi almasına neden olabilmektedir (2).

"The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network" 2013 yılında moleküler özelliklerine göre endometrium tümörlerini dört yeni prognostik gruba ayırmıştır (Tablo-1) (3).

Tablo-1. Endometrium tümörlerinin moleküler sınıflaması.

Moleküler Sınıflama (3)	Alternatif sınıflama (ProMisE) (5)
1 Ultramutant Grup	<i>POLE</i> mutasyonlu tümörler
2 Hipermutant Grup	Mikrosatellit instabil tümörler (<i>MMR-defisit</i>)
3 Yüksek Kopya Sayısı Grubu	<i>P53</i> mutasyonlu tümörler (<i>Seröz Benzeri</i>)
4 Düşük Kopya Sayısı Grubu	Diğer tümörler (<i>P53-wild-tip</i>)

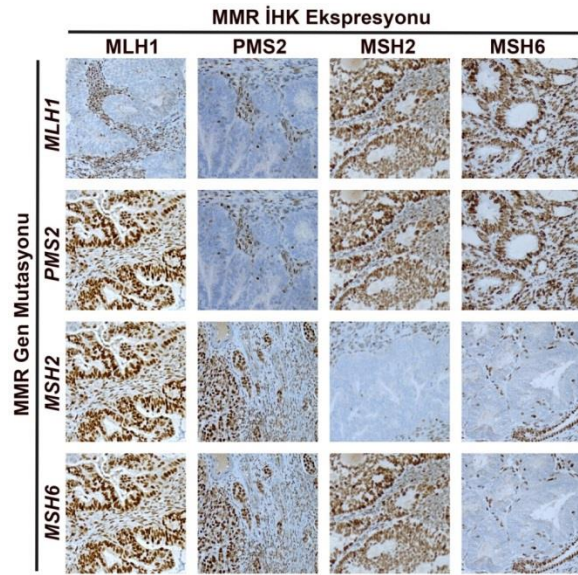
Ancak bu dizileme analizlerini temel alan moleküler sınıflama, moleküler incelemelerin her laboratuvarında yapılamaması, teknik zorlukları ve maliyeti nedeniyle dizileme analizine alternatif olabilecek immünohistokimyasal (İHK) sınıflamalar da tanımlanmıştır (4,5). EK için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırması (ProMisE)'na göre endometrial tümörler: 1-*POLE*-mutant tümörler (*POLE*-mt), 2-Yanlı eşleşme tamir (Mismatch repair: MMR) defektif tümörler, 3- *P53*-anormal tümörler (*P53-abn*) ve 4- *P53*-

wild-tip tümörler (*P53-wt*) olmak üzere yine dört gruba ayrılmaktadır. Bu alternatif sınıflamada sadece *POLE* mutasyonları için dizileme analizi gerekli iken MMR-defisitesi (*MMR-d*) ve *P53* mutasyonu için İHK inceleme yeterlidir. *POLE*-mt grubu, en iyi prognoza ve en yüksek mutasyon yüküne sahip EK'ları içeren gruptur. MMR-defisit grup orta düzeyde prognoza sahipken *P53-wt* tümörler iyi-orta düzeyde prognoza sahiptir. *P53-abn* grup ise en kötü prognoza sahip tümör grubudur (4–8).

MMR mekanizmasındaki bir kusur tekrarlanan dizilerde (mikrosatellitler), uyumsuzlukların, insersiyon ve delesyonların birikimi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum mikrosatellit instabilite (MSİ) olarak isimlendirilmektedir. Endometrium karsinomlarının yaklaşık %20-40'ında MSİ izlenebilmektedir. Bunun en sık nedeni *MLH1* geninin hipermetilasyon sonucu susturulmasıdır (3). Tümöre yakınlık sendromlarından biri olan Lynch sendromuna MMR genlerindeki patojenik germline mutasyonları neden olmaktadır ve bunun sonucunda ortaya çıkan MMR-defektleri EK'lerin yaklaşık %2'sinde görülmektedir (9). MMR-d moleküler olarak yapılan MSİ analizleri ve/veya tipik olarak dört MMR protein (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* ve *MSH6*) antikoru ile yapılan İHK inceleme ile tespit edilebilmektedir. İHK inceleme, MSİ analizlerine göre çok daha uygun maliyetli bir yöntemdir ve çalışmalar MSİ analizleri ile MMR protein ekspresyonu kaybı arasında yüksek bir uyum olduğunu göstermiştir (10, 11) Son kılavuzlarda EK'lerde MMR ekspresyonlarının rutin olarak İHK ile değerlendirilmesi önerilmektedir (12).

Bir tümörde MMR-d olduğunun İHK olarak söylenebilmesi için *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* ve

MSH6 proteinlerin bir veya birden fazlasında nükleer ekspresyon kaybının izlenmesi gerekmektedir. Bu proteinlerdeki nükleer ekspresyon kaybı genellikle MMR-d olan tümörlerde tümör hücrelerinin tamamında veya tamamına yakınında görülmektedir. Ancak son yıllarda subklonal kayıpların da değerli olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (13). MLH1 proteini PMS2'nin fonksiyon gösterebilmesi için gereklidir. Bu nedenle MLH1 kaybı olan tümörlerde PMS2 kaybı da izlenir. Benzer şekilde MSH2 proteini MSH6'nın fonksiyon gösterebilmesi için gereklidir ve MSH2 kaybı olan tümörlerde MSH6 kaybı da izlenir. MMR genlerindeki mutasyonların sonucunda İHK olarak ortaya çıkan örnek boyanma paternleri Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. Yanlış-Eşleşme Onarım (MMR) genlerindeki mutasyonların sonucunda İHK olarak ortaya çıkan örnek boyanma paternleri. *MLH1* gen mutasyonlarında *MLH1* ve *PMS2* proteinlerinin nükleer ekspresyonları birlikte kaybolmaktadır. *PMS2* gen mutasyonlarında ise sadece *PMS2* proteininin nükleer ekspresyonu kaybolmaktadır. *MSH2* gen mutasyonlarında *MSH2* ve *MSH6* proteinlerinin nükleer ekspresyonları birlikte kaybolmaktadır. *MSH6* gen mutasyonlarında ise sadece *MSH6* proteininin nükleer ekspresyonu kaybolmaktadır.

Endometrium kansinomlarında MMR durumunun belirlenmesi tümör prognozu hakkında bilgi vermesi ve adjuvan tedaviyi yönlendirmede yardımcı olabilmesi nedeniyle önemlidir. Ayrıca Lynch sendromu (LS)'na bağlı ortaya çıkan EK'lerin doğru bir şekilde tespit edilmesine katkı sağlayabilir (4).

Çalışmamızda bölümümüzde daha önce incelenmiş EK'lerdeki MMR protein ekspresyon durumunun dökümünün yapılması ve prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2017 yılı ile 2020 yılı arasında histerektomi materyalinde EK tanısı almış ve rutin olarak MMR proteinlerinin İHK incelemesi bulunan 80 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Rutin patolojik inceleme sırasında MMR durumu için yapılan İHK monoklonal antikolar Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2. Bölümümüzde kullanılan yanlış eşleşme tamir proteinlerinin monoklonal antikoları.

Antikor	Klon	Dilüsyon	Firma
MLH1	m1	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana
PMS2	G219-1129	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana
MSH2	sp93	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana
MSH6	A16-4	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana

Olguların demografik ve patolojik verileri patoloji raporlarından elde edilmiştir. Olgular İHK yöntemle MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup en büyük tümör boyutu, tümörün FIGO histolojik derecesi, myometrial invazyonun 1/2 iç veya dış olması, lenfovasküler invazyon mevcudiyeti ve uterin serviks tutulumu açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır. İki grubun karşılaştırılmasında çapraz tablo ve ki kare testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda İHK yöntem ile herhangi bir MMR proteininde nükleer ekspresyon kaybı bulunan olgu sayısı 37'dir (%46,3). Geri kalan 43 (%53,7) olguda ise herhangi bir kayıp saptanmadı. 30 olguda *MLH1* ve *PMS2*'nin birlikte kaybı, 4 olguda *MSH2* ve *MSH6*'nın birlikte kaybı, 1 olguda *MLH1*, *PMS2* ve *MSH6*'nın birlikte kaybı, 1 olguda tüm MMR proteinlerinin kaybı ve 1 olguda da izole *MSH6* kaybı izlendi. Olguların MMR protein ekspresyonlarına göre dağılımları Tablo-3'te gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı olan ve olmayan olguların prognostik parametreler ile olan ilişkileri Tablo-4'te gösterilmiştir. Kayıp saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırıldığında, tümör boyutu her iki grupta da 4,1 cm'dir. Kayıp saptanan 37 olgudan 17'sinde (%45,9) FIGO HD III olup kayıp saptanmayan 43 olgunun 12'sinde (%27,9) FIGO HD III idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0,03$). Myometrial invazyonun 1/2 dış olması, uterin servikste stromal tümör tutulumunun bulunması ve Lenfovasküler invazyon varlığı açısından MMR protein kaybı bulunan ve bulunmayan olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo-3. Olguların immünohistokimyasal MMR protein ekspresyonlarına göre dağılımları.

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	OLGU SAYISI
-	-	+	+	30
+	+	-	-	4
+	+	+	-	1
-	-	+	-	1
-	-	-	-	1
+	+	+	+	43

Açıklama: (+) nükleer ekspresyon kaybı yok. (-) nükleer ekspresyon kaybı var.

Tablo-4. İmmünohistokimyasal olarak MMR protein kaybı olan ve olmayan olguların prognostik parametreler ile olan ilişkileri.

	MMR kaybı VAR	MMR kaybı YOK	p
FIGO			
Grade (HD):1	0 (%0)	6 (%14)	
Grade (HD):2	20 (%54,1)	25 (%58,1)	
Grade (HD):3	17 (%45,9)	12 (%27,9)	0,03
LVİ mevcut	20 (%54,1)	19 (%44,2)	0,3
Myometrium 1/2 dış invazyon	16 (%43,2)	18 (%41,9)	0,5
Servikal stromal invazyon varlığı	7 (%18,9)	9 (%20)	0,5
Toplam	37	43	

MMR: yanlış eşleşme tamir proteinleri **HD:** Histolojik derece **LVİ:** Lenfovasküler invazyon

TARTIŞMA

Endometrial karsinomlarda moleküler sınıflandırmanın ortaya çıkması ve sonrasında bu moleküler sınıflamayı temel alan klinik

çalışmaların sonuçlanmasıyla birlikte rutin patolojik değerlendirmede yeni bazı parametrelerin değerlendirilmesini zorunlu hale geleceği aşikardır. Bu parametrelerden başında uygulaması en kolay olan hali hazırda rutin pratikte kullanılmakta olan İHK olarak P53 değerlendirmesi ve MMR protein ekspresyonlarının değerlendirilmesi gelmektedir.

MMR-defisitesi %15-25 oranında *MLH1*, *PMS2*, *MHS2*, *MHS6* genlerinde germline mutasyonlarından kaynaklanmakta olup büyük kısmı ise (%75'den fazla) *MLH1* geninin promoter bölgesindeki metilasyondan kaynaklanmaktadır (14, 15).

Endometrium karsinomlarında MMR proteinlerindeki kayıplar büyük oranda endometrioid karsinomlarda görülmekle birlikte diğer tümör tiplerinde de görülebilmektedir. Yüksek dereceli EK'lerdeki MMR-d'nin araştırıldığı bir çalışmada (16) EK'lerin yaklaşık üçte birinde defisite saptanmışken, seröz ve berrak hücreli tümörlerde defisite saptanmamış olmakla birlikte başka bir çalışmada (17) ise seröz karsinomların %4'ünde, berrak hücreli karsinomların %6'sında ve undiferansiye karsinomların %40'ında saptanmıştır. Bölümümüzde rutin MMR değerlendirmesi EK'ler dışında henüz uygulanmadığı için bizim çalışmamızdaki olguların tümü EK'lerden oluşmaktaydı.

Prognostik parametreler ile MSI arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; MMR protein kaybı olan tümörler kayıp içermeyen tümörler ile HD açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda derece III tümörlerde MMR protein kaybı daha yüksek oranlarda izlenmektedir (18, 19). Bizim çalışmamızda da histolojik derece III tümörlerde MMR protein ekspresyon kaybı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p: 0,03$). Bu sonuçlarla MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı bulunan tümörlerin HD'si herhangi bir kayıp bulunmayan tümörlere göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu söylenebilir.

Lenfovasküler invazyon açısından MMR protein ekspresyonuna göre tümörler karşılaştırıldığında MMR d bulunan tümörlerde daha fazla oranda lenfovasküler invazyon mevcuttur (17–19). Bizim çalışmamızda da LVİ MMR protein ekspresyon kaybı bulunan olgularda daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlar ile MSI tümörlerin daha saldırgan histopatolojik özellikler gösterdiği söylenebilir.

Myometrial invazyon açısından literatüre bakıldığında MSİ olgularda ½ dış invazyon daha düşük oranda izlenmekle birlikte genellikle iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (17, 18). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca servikal stromal invazyon, MMR protein ekspresyon kaybı olan ve olmayan olgularda benzer oranlarda saptanmıştır. MMR defisitesi bulunan tümörlerin alt uterin segment yerleşimli eğiliminde olduğu bildirilmekle birlikte literatürde servikal stromal invazyon varlığı açısından bu iki grup arasında bir karşılaştırma bulunamamıştır.

Mikrosatellit instabilitenin ister moleküler olarak ister İHK olarak değerlendirilmesi tedavi planlaması yanı sıra prognoz tahminine katkı sağlamaktadır. İyi prognozlu kabul edilen erken evre EK'lerde MMR-d bulunmasının olumsuz prognostik bir gösterge olabileceği gösterilmiştir (20). Diğer yandan kötü prognozlu kabul edilen histolojik derece 3 EK'lerde ise MMR-d bulunması olumlu bir prognostik faktör olarak görülmektedir (21). Raffone ve ark.'nın çalışmasında MMR-d bulunan olguların yaklaşık %30'u düşük riskli olarak sınıflanmış olup bu hastaların yetersiz tedavi edilmiş olabileceği bildirilmiştir (22). Yine bu çalışmada MMR-d bulunan EK'lerin neredeyse yarısında FIGO grade 3, LVİ ve derin myometriyal invazyon gösterdiği gösterilmiş ve bu nedenle, hem 2013 (23) hem de 2016 (23) ESMO risk değerlendirme sistemlerine göre bu hastaların yüksek risk altında sınıflandırıldığı ve bu nedenle, MMR-d grubunun orta prognozu göz önüne alındığında, bu hastaların aşırı tedavi görmüş olabileceği bildirilmiştir.

Yakın zamanda EK'ler üzerine yapılan 29 olgu içeren bir çalışmada (19) metastatik veya nüks odağındaki tümör ile primer tümör arasındaki MMR durumları değerlendirilmiştir. Olguların %48,2'sinde primer tümörde veya nüks bölgesinde MMR-d saptanmıştır. Olguların sadece yaklaşık %7'sinde (2 olguda) primer tümör MMR-d bulunmadığı halde metastatik tümörlerde PMS2 kaybı izlenmiştir. Bu iki olguda da primer tümörde subklonal kayıp olduğu görülmüş. Bunun sonucu olarak primer tümörde subklonal kayıp bulunan olguların nüks tümörlerinde, MMR d ortaya çıkabileceği için MMR değerlendirilmesi gerekli olabilir. Başka bir çalışmada (13) MMR protein ekspresyonunda

Subklonal kayıpların tümörlerin yaklaşık %3'den azında görüldüğü gösterilmiştir. Olgu sayıları sınırlı olmakla birlikte MMR proteinlerindeki subklonal kayıplar LS arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Subklonal MLH1 ve PMS2 protein kayıpları olan olgularda MSI ve *MLH1* hipermetilasyonu sıklıkla bulunması sporadik intratümöral heterojenitenin bir bulgusu olarak kabul edilmekle birlikte germline mutasyonlar tamamen dışlanamamaktadır. Bu çalışmada ayrıca %10 ve üzeri subklonal kayıpların MMR defektif kabul edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle primer tümörlerde MMR değerlendirilmesi yapılırken subklonal kayıpların da patoloji raporlarında belirtilmesi faydalı olabilir. Bizim çalışmamızda MMR-d olarak değerlendirilmeyen sadece iki olguda subklonal kayıp saptanmıştır ve bu patoloji raporunda belirtilmiştir.

Sadece EK'lerde değil EK'lerin öncü lezyonlarında da İHK ile MMR değerlendirilmesini öneren çalışmada mevcuttur. Atipili endometrial hiperplazilerde de İHK olarak MMR boyanmasının LS açısından yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceği bu sayede EK gelişmeden hasta ve etkilenen aile üyeleri için erken takip ve teşhis avantajı sağlayabileceği belirtilmiştir (24).

Son yıllarda immün kontrol inhibitör tedavilerin başarı olması bu konuya olan ilginin artmasına neden olmuş ve bunun bir sonucu olarak bu ajanlara tümörün yanıtını öngörmede kullanılabilecek moleküler özelliklerin araştırılmasını teşvik etmiştir (21). MMR-d bulunan tümörlerin immün kontrol inhibitörlerinde fayda görebildiği gösterilmiştir (25). Bunun sonucu olarak yakın zamanda birinci basamak tedavide olmasa da nüks durumunda MMR-d olan EK'ler için PD-1 blokajı FDA tarafından onay almıştır. Bu tümörlerde defektif DNA onarımı tümör hücrelerindeki somatik mutasyon sayısını önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu mutasyonların bir kısmı radyo/kemoterapiye duyarlılığı artırabilen yeni antijenlerin sentezlenmesiyle sonuçlanmaktadır. Yeni antijenlerin ortaya çıkması da tümörde ve tümör çevresinde yoğun lenfosit yanıtın ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır. Çok sayıda yeni antijenlerin ortaya çıkması nedeniyle POLE mutant tümörler ve MMR defisitesi olan tümörler anti-PDL1 hedef tedavileri için mükemmel adaylar olabileceğini düşündürmektedir (26).

SONUÇ

Sonuç olarak tedavi planlamasını yönlendirmesi, prognoz hakkında bilgi verebilmesi ve LS taraması açısından katkı sağlaması nedeniyle endometriumun özellikle EK'lerde rutin olarak İHK yöntem ile MMR proteinlerinin

değerlendirilmesi oldukça kritiktir ve gün geçtikçe önemi daha da artmaktadır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559415.
2. Hoang LN, McConechy MK, Köbel M, et al. Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2013 Sep; 37 (9): 1421-32. doi: 10.1097/PAS.0b013e31828c63ed. PMID: 24076778.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature.* 2013 Aug 8; 500 (7461): 242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.
4. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016 Aug 15; 22 (16): 4215-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27006490.
5. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017 Mar 1; 123 (5): 802-13. doi: 10.1002/cncr.30496. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28061006.
6. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al.; PORTEC Study Group. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol.* 2018 Oct; 151 (1): 69-75. doi:10.1016/j.ygyno.2018.07.020. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30078506
7. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Dec; 30 (12): 2002-07. doi: 10.1136/ijgc-2020-001929. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046573; PMCID: PMC7788476.
8. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018 May 1; 29 (5): 1180-8. doi: 10.1093/annonc/mdy058. PMID: 29432521.
9. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer.* 2015 Mar; 15 (3): 181-94. doi: 10.1038/nrc3878. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25673086.
10. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2015 May; 137 (2): 306-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25636458.
11. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol.* 2000 Nov;192(3):328-35. doi: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH701>3.0.CO;2-2. PMID: 11054716.
12. College of American Pathologists Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium. 2020 [cited 2021 Dec 14]; Available from: www.cap.org/cancerprotocols.
13. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2017 Jan 1; 28 (1): 96-102. doi: 10.1093/annonc/mdw542. PMID: 27742654.
14. Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, Spurdle AB, Win AK. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). *Appl Clin Genet.* 2014 Oct 6; 7: 183-93. doi: 10.2147/TACG.S48625. PMID: 25328415.
15. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Reply to J. Moline et al. *J Clin Oncol.* 2014 Jul 20; 32 (21): 2278-9. doi: 10.1200/JCO.2014.55.8213. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24912891.

16. Nelson GS, Pink A, Lee S, et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov; 131 (2): 309-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.003. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23938375.
17. Black D, Soslow RA, Levine DA, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 10; 24 (11): 1745-53. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1574. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16549821.
18. Ruiz I, Martín-Arruti M, Lopez-Lopez E, Garcia-Orad A. Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type. *Gynecol Oncol.* 2014 Jul; 134 (1): 20-3. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.053. Epub 2014 May 9. PMID: 24814467.
19. Nagle CM, O'Mara TA, Tan Y, et al.; Australian Endometrial Cancer Study Group. Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *J Gynecol Oncol.* 2018 May; 29 (3): e39. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e39. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29533022.
20. Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 2019 Jun; 153 (3): 517-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.100. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30910249.
21. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018 May;42(5):561-8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020. PMID: 29505428.
22. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Apr;157(1):252-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.008. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932106.
23. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi33-8. doi: 10.1093/annonc/mdt353. PMID: 24078661.
24. Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Nov; 38 (6): 533-42. doi: 10.1097/PGP.0000000000000557. PMID: 30383610.
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372 (26): 2509-20. doi:10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255.
26. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of Polymerase ϵ -Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015 Dec; 1 (9): 1319-23. doi:10.1001/jamaoncol.2015. 2151.

Naringin CCl₄ indüklü hepatosit hasarını endoplazmik retikulum stresini engelleyerek hafifletir

Naringin attenuates CCl₄-Induced hepatocyte damage through inhibiting endoplasmic reticulum stress

Umut Kerem Kolaç 

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZ

Amaç: Karaciğerin çeşitli kimyasallara maruz kalması hepatik hasar oluşmasına neden olur. Karbon tetraklorür (CCl₄), kimyasal toksin kaynaklı hepatik hasarı araştırmak için yaygın şekilde kullanılmaktadır. Çalışmamızda turunçgillerde bol bulunan bir flavanon olan naringinin (NRG), CCl₄ ile indüklenen karaciğer hasarında endoplazmik retikulum (ER) stresi ve stres aracılı apoptoz üzerine etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: THLE-3 hücreleri 24 saat boyunca değişen konsantrasyonlarda CCl₄' e maruz bırakıldıktan sonra farklı dozlarda NRG ile 4 saat tedavi edildi. Konsantrasyonların hücre canlılığı üzerindeki etkileri belirlendi. Ardından hepatositlerde ER stres belirteçlerinin protein ifadeleri tespit edildi. Son olarak akış sitometri ile Bcl2 aktif / inaktif hücre oranları belirlendi.

Bulgular: NRG tedavisi (5 ve 10 µM), CCl₄ uygulaması ile azalan hücre canlılıklarında anlamlı bir artış sağladı. Benzer biçimde ER stres belirteçlerinde CCl₄ uygulaması sonucu artan seviyeler NRG tedavisiyle anlamlı biçimde azaldı. Son olarak NRG, Bcl2 inaktif hücre oranını anlamlı seviyede düşürerek apoptozun önüne geçilmesinde faydalı oldu.

Sonuç: NRG tedavisi CCl₄ ile indüklenen hepatosit hasarında ER stresinin bastırılmasında ve ER stresi kaynaklı apoptozun önlenmesinde etkilidir.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer hasarı, naringin, endoplazmik retikulum stresi, apoptoz.

ABSTRACT

Aim: Exposure of the liver to diverse chemicals induce hepatic damage. Carbon tetrachloride (CCl₄) is widely used toxin to investigate hepatic injury. In our study, the effects of naringin (NRG), a flavanone abundant in citrus fruits, on endoplasmic reticulum (ER) stress and stress-mediated apoptosis in CCl₄-induced liver injury were investigated.

Materials and Methods: THLE-3 cells were exposed to varying concentrations of CCl₄ for 24 hours and then treated with different doses of NRG for 4 hours. The effects of varying concentrations on cell viability were determined. Then, protein expressions of ER stress markers were detected in hepatocytes. Finally, Bcl2 active / inactive cell ratios were determined by flow cytometry.

Results: NRG treatment (5 and 10 µM) resulted in a significant increase in cell viability, which decreased with CCl₄ administration. Similarly, the increased levels of ER stress markers as a result of CCl₄ application were significantly reduced with NRG treatment. Finally, NRG prevented apoptosis by significantly reducing ratio of Bcl2 inactive cells.

Conclusion: NRG treatment is effective in suppressing ER stress in CCl₄-induced hepatocyte damage and preventing ER stress-induced apoptosis.

Keywords: Liver damage, naringin, endoplasmic reticulum stress, apoptosis.

Sorumlu yazar: Umut Kerem Kolaç
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta: umutkolac@gmail.com
Başvuru tarihi: 21.06.2022 Kabul tarihi: 18.07.2022

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalıklarının prevalansı kimyasal toksinlere, virüslere ve uyuşturucu maddelere maruz kalınma sıklıklarının artışıyla bağlantılı olarak son yıllarda genç ve yaşlı nüfusta önemli derecede yükselmiştir (1). Sürekli ve ilerleyen karaciğer bozuklukları, artan hücre ve doku fonksiyon kayıpları nedeniyle ciddi karaciğer hasarına neden olur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (2). Karaciğer hasarının yönetimi, çağdaş tıbbın en zorlu konuları arasında yer almaya devam etmektedir (3) ve akut karaciğer hasarı için yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Karaciğer mikrozomal sitokrom P450 tarafından katalize edilen karbon tetraklorür (CCl_4) metabolizması, hızla hepatik glutatyonu tüketen ve hepatosit zarının lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu indükleyen serbest radikaller üretir (4). Endoplazmik retikulumdaki (ER) bu CCl_4 metabolizması, ER fonksiyonunun kaybının bir göstergesi olarak katlanmamış protein yanıtına yol açar. Bu kusur ER stresini tetikler ve birçok karaciğer hastalığında gösterilmiştir. Katlanmamış protein yanıtının karaciğer yağlanmasında, obezitede, hepatik insülin direncinde, iskemi-reperfüzyon hasarında, hepatit B/C' de, alkole bağlı karaciğer hasarında ve asetaminofen toksisitesi dahil olmak üzere birçok toksik ajan kaynaklı hastalıkta meydana geldiği gözlemlenmiştir (5). Bu nedenle CCl_4 , deneysel olarak ksenobiyotiklerin neden olduğu hepatotoksitite modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Katlanmamış protein yanıtı, bağlayıcı immünooglobulin proteini (BIP, GRP78) tarafından algılanır ve ER' de katlanmamış proteinlerin birikmesi üzerine aktive edilir. Katlanmamış proteinlerin birikmesi, BIP 'in serbest kalmasına yol açarak üç ER transmembran proteininin uyarılmasını sağlar. Bu proteinler, inozitol-gerektiren enzim 1 (IRE) 1, pankreatik ER kinaz (PERK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6)'dir. PERK, ökaryotik başlama faktörü (EIF2 α)'nın fosforilasyonunu sağlayarak hücrede genel translasyonun zayıflamasına neden olur. Aynı zamanda, ATF4 transkripsiyon faktörü ve onun hedefi CCAAT-enhansır-bağlayıcı homolog proteini (CHOP) dahil olmak üzere çeşitli mRNA' ların ekspresyonunu artırır. IRE1 otofosforilasyonu, aktif transkripsiyon faktörü kırılmış X-kutusu bağlayıcı protein 1 (sXBP1) üretimi için harekete geçer. ATF6 Golgi'de

kırılarak aktif formuna dönüşür ve çekirdeğe transfer olur. Bunların tümü, protein katlanma kusurlarını çözmek ve hücre sağ kalımını artırmak için yapılan uyarlamalardır. Stres sabit hale gelirse, bu adaptasyon başarısız olacak ve ER fonksiyonlarının bozulmasına yol açacaktır. Bütün bunlar sonunda katlanmamış protein yanıtının hedefi olan pro-apoptotik transkripsiyon faktörü CHOP aktive olur ve reaktif oksijen türlerinin de oluşumuyla apoptoz tetiklenir (5, 7, 8).

Naringin (NRG), greyfurt ve portakaldan elde edilen doğal bir flavonoid glikozittir (9). On beş karbonlu yapıya sahip flavonoid grubuna aittir ve yaygın olarak antiinflamatuvar / antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (10, 11). Bu gruba dahil olan flavanoidlerin kanser ve kronik hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için potansiyel terapötikler olabileceği bildirilmiştir (12, 13). Ayrıca fare hepatositlerinde CCl_4 toksisitesine karşı antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan özellikleri gösterilmiştir (14). Bununla birlikte, NRG' nin hepatositlerde CCl_4 ün neden olduğu ER stresi üzerindeki etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Çalışmada NRG'nin normal insan hepatosit toksisitesi üzerine etkileri ER stres belirteçleri üzerinden gösterilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hücre Kültürü ve Kimyasallar

Çalışmada kullanılan normal insan hepatosit hücre hattı THLE-3, American Type Culture Company (ATCC, MD, USA)'den satın alındı ve tedarikçinin talimatlarına göre muhafaza edildi. Hücreler çalışma boyunca BEGM (Lonza/Clonetics Corporation, Walkersville, MD 21793 Kat. No: CC3170) besi yeri içerisinde 37° C ve % 5 CO_2 ' lik inkübatörde kültüre edildi. Deneylerde kullanılan NRG (Sigma-Aldrich, Ürün Kodu: 71162) DMSO' da çözüldü ve toksisite deneyleri için çeşitli konsantrasyonlarda hazırlandı. DMSO konsantrasyonları hücre canlılığı üzerine etkisi olmayacak şekilde % 0,5 konsantrasyondan daha düşük tutuldu. CCl_4 Sigma-Aldrich'ten (Ürün Kodu: 289116) temin edildi ve her deney için taze hazırlandı.

Hücre Canlılığının Belirlenmesi

Doksan altı kuyulu plakalardaki hücrelere akut hasarın indüklenmesi için 1, 5, 10 ve 20 mM konsantrasyonlarda CCl_4 (Sigma-Aldrich; Ürün Kodu: 289116) 24 saat boyunca verildi (6, 15) ve

uygun CCl_4 konsantrasyonu belirlendi. Hücrelere farklı konsantrasyonlarda NRG (1, 5 ve 10 μM) (16) 4 saat uygulandıktan sonra belirlenen dozda CCl_4 ile 24 saat muamele edilerek NRG' nin hücre canlılığı üzerine etkileri metiltiazol difenil tetrazolyum (MTT) testi ile değerlendirildi. Uygulamalardan sonra kuyulara 5 μl MTT solüsyonu aktarıldı ve 1,5 saat inkübe edildi. Plakalardaki besi yeri atıldı ve her bir kuyucuğa 200 μl DMSO ilave edildi. Absorbanslar spektrofotometre ile 570 nm' de ölçüldü.

ER Stres Belirteçlerinin Belirlenmesi

Hücre lizatlarının hazırlanması için altı kuyulu plakalardaki hücreler ml başına 1 milyon hücre olacak şekilde PBS (pH 7,4) ile seyreltildi. Hücreler tekrarlı dondurma-çözme işlemine tabi tutuldu. Ardından 3000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi ve supernatant alındı. Gruplardaki total protein miktarları Sigma, Total Protein Kit (Ürün kodu: TP0100) ile tespit edildi. Hücrelerdeki ER stres belirteçlerinden CHOP (Kat. No: MBS7720630), GRP78 (Kat. No: MBS3801061), ATF6 (Kat. No: MBS018412), ATF4 (Kat. No: MBS726369), IRE1 (Kat. No: MBS7720641), PERK (Kat. No: MBS1608105) MyBioSource, Inc. ELISA kit protokolüne uygun olarak belirlendi.

Bcl-2 Aktivasyonunun Belirlenmesi

Hücrelerdeki Bcl-2 fosforilasyonu (Ser70) ve total Bcl-2 ekspresyon seviyeleri "Muse™ Bcl-2 Activation Dual Detection Kit (Kat. No: MCH200105, Luminex)" ile üreticinin protokolüne uygun olarak Muse hücre analizörü yardımıyla tespit edildi. Test sonucunda gruplardaki Bcl-2 aktif hücre oranı (fosforilasyon ile), inaktif hücre oranı ve Bcl-2 eksprese etmeyen hücre oranları belirlendi.

İstatistiksel Analizler

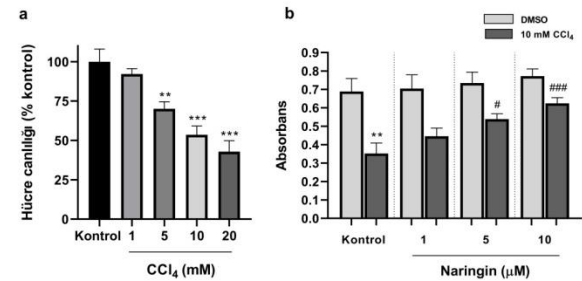
Verilerin analizi GraphPad Prism sürüm 8.0 yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi. Verilere ait değerler ortalama \pm standart hata şeklinde sunuldu. Her grupta ölçülen değişkenler Shapiro-Wilk testi yapılarak normal dağılıma uygunlukları belirlendi. Tüm veriler normal dağılım gösterdiği için değişkenlere ait veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Anlamli fark bulunan değişkenlerde gruplar arası ikili karşılaştırmalar Bonferroni testi ile düzeltildi. $p < 0,05$ olarak tespit edilen sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

CCl_4 ve Naringinin Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri

CCl_4 'ün hücre canlılıkları üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla THLE-3 hücrelerine 24 saat boyunca 1, 5, 10 ve 20 mM CCl_4 uygulandı. Sonuçlarımız doza bağımlı olarak hücre canlılıklarının azaldığını gösterdi. Kontrol grubuna göre 5 mM uygulanan grupta ($p=0,006$), 10 mM uygulanan grupta ($p < 0,001$) ve 20 mM CCl_4 uygulanan grupta ($p < 0,001$) anlamlı farklar saptandı (Şekil-1a). Hücrelerin %50' sinden daha fazlasının canlı kaldığı 10 mM, deneyde kullanılacak CCl_4 konsantrasyonu olarak belirlendi.

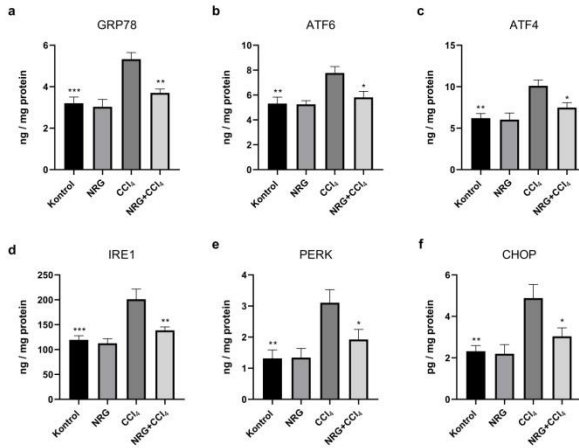
NRG'nin hücre canlılıkları üzerine etkilerinin saptanması amacıyla, 24 saat boyunca 10 mM CCl_4 uygulamasının ardından 3 farklı konsantrasyonda NRG (1, 5 ve 10 μM) 4 saat hücrelere verildi (Şekil-1b). Sonuçlarımız, 5 μM ($p=0,013$) ve 10 μM ($p=0,005$) NRG uygulanmış hücrelerde 10 mM CCl_4 kontrol grubuna göre canlılığın anlamlı derecede arttığını gösterdi. İstatistiksel anlamlılık oranı en yüksek NRG konsantrasyonu olan 10 μM ile ileri deneylere devam edilmiştir.



Şekil-1. Naringinin CCl_4 indüklü hücre ölümü üzerine etkisi. **(a)** THLE-3 hücrelerine 24 saat boyunca 1, 5, 10 ve 20 mM CCl_4 uygulanmış ve MTT testi ile hücre canlılıkları değerlendirilmiştir. **(b)** THLE-3 hücreleri 10 mM CCl_4 ile 24 saat muamele edildikten sonra 1, 5 ve 10 μM NRG ile 4 saat tedavi edilmiştir. Kontrol grubuna DMSO uygulanmıştır. Hücre canlılıkları MTT testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar üç ayrı bağımsız deneyi yansıtmaktadır. Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ kontrol grubuna göre ve # $p < 0,05$, ### $p < 0,001$ 10 mM CCl_4 grubuna göre anlamlı farkları ifade etmektedir. CCl_4 , karbon tetraklorür; MTT, metiltiazol difenil tetrazolyum; NRG, naringin.

Naringinin ER Stres Belirteçleri Üzerine Etkileri

THLE-3 hücrelerinde ER stresi indüklemek için hücrelere 24 saat boyunca 10 mM CCl₄ uygulandı (6, 15). Daha sonra hücreler 4 saat 10 µM NRG ile inkübe edildi. Sonuçlarımız GRP78, ATF6, ATF4, IRE1, PERK ve CHOP ER stres belirteç düzeylerinin, CCl₄ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını gösterdi. NRG ile tedavi edilen grupta ise tüm protein seviyelerinde CCl₄ grubuna kıyasla anlamlı bir azalma tespit edildi (Şekil-2a-f). Buna karşılık kontrol grubu ile NRG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi.

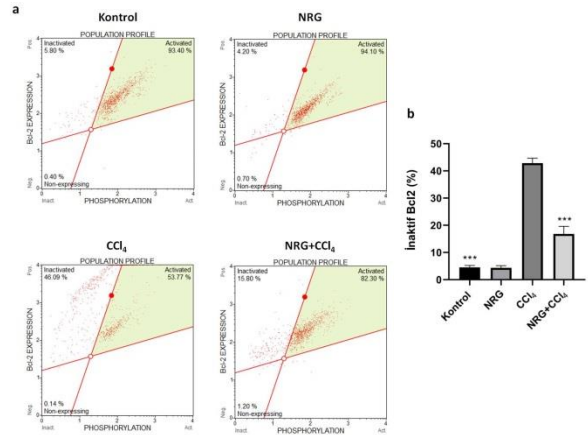


Şekil-2. Naringinin CCl₄ indüklü ER stres üzerine etkisi. (a-f) THLE-3 hücrelerine 24 saat boyunca 10 mM CCl₄ uygulanmış ve ardından hücreler 10 µM NRG ile 4 saat tedavi edilmiştir. ER stresi belirteçleri protein seviyeleri ELISA ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar üç tekrarlı olacak şekilde üç ayrı bağımsız deneyi yansıtmaktadır. Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 CCl₄ grubuna göre anlamlı farkları ifade etmektedir. CCl₄, karbon tetraklorür; NRG, naringin; GRP78, bağlayıcı immünoglobulin proteini; IRE1, inozitol-gerektiren enzim 1; PERK, pankreatik ER kinaz; ATF6, aktive edici transkripsiyon faktörü 6; ATF4, aktive edici transkripsiyon faktörü; CHOP, CCAAT-enhansır-bağlayıcı homolog proteini.

Naringinin Bcl-2 Fosforilasyonu Üzerine Etkileri

Hücrelerde CCl₄ kaynaklı ER stresi tarafından indüklenen apoptozun belirlenmesi amacıyla Bcl-2 aktif / inaktif hücre oranları akış sitometri yöntemiyle saptandı. Şekil-3'te gösterildiği üzere CCl₄ uygulaması anti-apoptotik Bcl-2 inaktif hücre oranını anlamlı derecede arttırdı (p<0,001). NRG

tedavisi ise CCl₄ aracılığıyla artan Bcl-2 inaktif hücre oranında anlamlı bir azalma sağladı (p<0,001). Kontrol grubu ile NRG grubu arasında herhangi bir fark tespit edilmedi.



Şekil-3. Naringinin CCl₄ indüklü Bcl-2 fosforilasyonu üzerine etkisi. (a) THLE-3 hücrelerine 24 saat boyunca 10 mM CCl₄ uygulanmış ve ardından hücreler 10 µM NRG ile 4 saat tedavi edilmiştir. Hücre popülasyonunda Bcl-2 ifade etmeyen, Bcl-2 aktif ve inaktif hücre profilleri akış sitometrisi ile belirlenmiştir. (b) Bar grafiği Bcl-2 inaktif hücre oranlarını (%) göstermektedir. Sonuçlar üç ayrı bağımsız deneyi yansıtmaktadır. Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. ***p < 0,001 CCl₄ grubuna göre anlamlı farkları ifade etmektedir. CCl₄, karbon tetraklorür; NRG, naringin.

TARTIŞMA

Karaciğer hastalıkları dünyada önemli bir problem olarak görülmektedir. Çevresel toksinlerin birçoğu insanlarda karaciğer hasarına neden olmaktadır (17). Hepatolojideki yeni gelişmelere rağmen, karaciğer hastalıklarının tedavisi için kullanılan tedavi yöntemleri bu tür toksinlerin sebep olduğu problemleri çözmekte yetersiz kalmaktadır. Toksik maddelerin etkilediği en önemli organ olan karaciğerde meydana gelen toksisitenin hücre düzeyinde giderilmesi karaciğer hastalıklarının tedavi aşamasında yararlı olacaktır (18, 19). Bu çalışmada turuncgillerde bol bulunan bir etken madde olan naringinin, hepatositlerde CCl₄ aracılı ER stresi ve apoptoz üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

CCl₄ molekülünün triklorometil serbest radikal CCl₃'e biyoaktivasyonu, hepatositlerdeki sitokrom P450 izozimleri (P450'ler) ile gerçekleştirilir. Hepatosit ER'lerinde bulunan P450'lerin çeşitli formlarından P450 2E1 (CYP2E1), CCl₄

biyoaktivasyonu ve CCl₄ aracılı patolojik değişiklikler için önemli bir enzim olarak gösterilmiştir. P450'nin aktivasyonu için NADPH-P450 redüktaz (NPR) ve P450 arasında elektron transferi gereklidir. Elektron transferi sırasında, transfer sisteminden bir miktar elektron sızar. Bu 'elektron sızıntısı' ayrıca redoks döngüsü sırasında serbest radikal üretimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu serbest radikallerin ER stresine neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (20-22).

Karaciğer hasarına karşı çalışan inflamasyon ve hücre ölümü yolları, karaciğer rejenerasyonu için hepatositleri uyarır. Bununla birlikte, kalıcı ve şiddetli toksisite durumlarında, hepatik satelit hücreleri miyofibroblast benzeri aktivasyona uğrar ve daha fazla hücre dışı matriks proteini sentezler (23, 24). Bu durumda ileri protein sentezine olan ihtiyaç ve dolayısıyla protein katlanma sürecindeki artış, ER'nin aşırı çalışmasını gerektirir. ER stresi sensörleri olarak üç ER-yerleşik transmembran protein, IRE1, PERK ve ATF6 tanımlanmıştır. ER' de proteinlerin birikmesini azaltmak için, ER stres yanıtı, PERK aktivasyonu ve ardından EIF2 α 'nın fosforilasyonu yoluyla özellikle salgılanan proteinlerin translasyonunu zayıflatır. Ayrıca, ER stres altındaki hücreler, ER şaperonlarını yukarı düzenleyerek (up regüle) ER'nin protein katlama kapasitesini artırır (25). CCl₄'ün hepatositlerde düz endoplazmik retikulumun şişmesine neden olduğu gösterilmiştir, bu da ER stresinin bir fenomeni olan GRP78 ve sXBP1'in ifadesinin artmasına yol açmaktadır (26). Daha önce yaptığımız çalışmalarda da CCl₄ toksisitesinin sıçanlarda ER strese neden olduğunu bildirdik (19, 27). HepG2 hücreleriyle yapılan bir çalışmada CCl₄ ile indüklenen apoptoz ve ER stresin resveratrol tedavisine verdiği yanıt incelenmiştir. Bulgular ER stres belirteçleri XBP-1, CHOP, IRE1, ATF6, ATF4, EIF2 α , PERK' in mRNA ifadelerinde ve GRP78, IRE1 ve PERK protein ifadelerinde CCl₄ uygulanan hücrelerde önemli derecede artış ve resveratrol tedavisi uygulanan hücrelerde ise anahtar proteinlerin ekspresyonlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada da CCl₄ uygulaması THLE-3 hepatositlerde literatürle uyumlu olarak ER stres belirteçlerinin protein ifadelerinde anlamlı bir artış göstermiştir.

Doğal ürünlerinin terapötik potansiyeli dolayısıyla bitkilerin çeşitli hastalıkların mücadelesinde kullanımının önemli bir rolü vardır. Bu bitkisel ilaçların iyileştirici özelliklerini en üst düzeye

çıkarmak için, doğal kaynaklardan elde edilme sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (28). Antioksidan potansiyeli olan birçok bileşik, CCl₄ toksisitesine karşı koruyucu aktiviteleri açısından test edilmiştir (29). Naringin tedavisinin, enzimatik olmayan veya enzimatik antioksidanların (superoksit dismutaz ve katalaz gibi) seviyelerini önemli ölçüde yükselttiği, CYP2E1'in aşırı ekspresyonunu engellediği ve CCL₄'ün neden olduğu karaciğer hasarında hızlı bir iyileşmeye yol açarak ROS oluşumunu baskıladığı daha önce gösterilmiştir. Transmisyon elektron mikroskobu ve histopatoloji analizleri ayrıca naringinin hepatositlerde CCL₄ ile indüklenen nukleus ve mitokondri defektlerini etkili bir şekilde önlediğini göstermiştir. İlave olarak naringin, sitokrom c' nin mitokondriden sitozole salınımını belirgin biçimde azaltmış ve antiapoptotik proteinlerin (Bcl-2 ve Bcl-xL) ekspresyonunu arttırmıştır (14). Naringinin nükleer solunum faktörü 2 (Nrf2) aktivasyonunda olası rolü ile ilgili araştırmadan elde edilen bulgular, naringinin Nrf2-transdüksiyonu ve p38 inaktivasyonu yoluyla hücre koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir (30). Bu çalışmada naringinin hepatositlerde CCl₄ ile indüklenen ER stresini belirteçlerinde anlamlı bir düşüş sağladığı literatürde ilk kez gösterilmiştir. Gerek inflamatuvar yolların aktivasyonu gerekse hücrede antioksidan savunma sistemlerinin uyarılması yoluyla naringin hepatositlerde meydana gelen ER stresin üstesinden gelinmesinde etkili olmuştur.

CHOP' un ER stres aracılı apoptozun tetiklenmesinde rolü olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir (31, 32). CHOP, Bcl2 ifadelerini aşağı regüle etmekte ve BIM ifadesini yukarı regüle ederek proapoptotik proteinlerin ifadesinin artmasına neden olmaktadır (33). Bulgularımız CCl₄ aracılı ER stresin hepatositlerde antiapoptotik Bcl2 fosforilasyonunu azaltarak proteinin aktivasyonunu sınırladığını ve naringin tedavisinin inaktif Bcl2 oranında anlamlı bir düşüş sağladığını göstermiştir.

SONUÇ

Karaciğer vücutta yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması gibi pek çok metabolizmayı düzenlerken aynı zamanda vücuda giren yabancı maddelerin detoksifikasyonunda önemli rol oynar. Katlanmamış protein cevabı, birçok akut ve kronik karaciğer hastalığında etkindir. Bu katlanma bozukluklarını ve bu bozukluklara neden olan hücresel mekanizmalardaki hasarları

(serbest radikal birikimi, inflamatuvar yolaklar gibi) gidermek tedavi açısından kritik görülmektedir. Araştırmadan elde edilen sonuçlar, yeni doğal etken maddelerin tedavide kullanılabilmesi ve ilerideki çalışmalara katkıda bulunması açısından önemlidir. Sonuç olarak çalışmamızda hepatositlerde meydana gelen toksisitenin

meydana getirdiği ER stresi naringin tarafından büyük miktarda hafifletilmiştir.

Açıklamalar

Çalışmaya ait proje bütçe desteği bulunmamaktadır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Novo E, Cannito S, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. Arch Biochem Biophys. 2014; 548: 20-37.
2. Tuñón MJ, Miguel BS, Crespo I, Jorquera F, Santamaría E, Alvarez M, et al. Melatonin attenuates apoptotic liver damage in fulminant hepatic failure induced by the rabbit hemorrhagic disease virus. J Pineal Res. 2011; 50 (1): 38-45.
3. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. Current opinion in critical care. 2008;14(2):179-88.
4. Yen F-L, Wu T-H, Lin L-T, Cham T-M, Lin C-C. Naringenin-loaded nanoparticles improve the physicochemical properties and the hepatoprotective effects of naringenin in orally-administered rats with CCl4-induced acute liver failure. Pharm Res. 2009; 26 (4): 893-902.
5. Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. J Hepatol. 2011; 54 (4): 795-809.
6. Lin L, Que R, Shen Y, Chen Y, Yan N, Li Y. Saikosaponin-d alleviates carbon-tetrachloride induced acute hepatocellular injury by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation in the HL-7702 cell line. Molecular medicine reports. 2018; 17 (6): 7939-46.
7. San-Miguel B, Crespo I, Sánchez DI, González-Fernández B, Ortiz de Urbina JJ, Tuñón MJ, et al. Melatonin inhibits autophagy and endoplasmic reticulum stress in mice with carbon tetrachloride-induced fibrosis. J Pineal Res. 2015; 59 (2): 151-62.
8. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010; 140 (6): 900-17.
9. Chen Q, Wu H, Tao J, Liu C, Deng Z, Liu Y, et al. Effect of naringin on gp120-induced injury mediated by P2X7 receptors in rat primary cultured microglia. PLoS One. 2017; 12 (8): e0183688.
10. El-Desoky AH, Abdel-Rahman RF, Ahmed OK, El-Beltagi HS, Hattori M. Anti-inflammatory and antioxidant activities of naringin isolated from Carissa carandas L.: In vitro and in vivo evidence. Phytomedicine. 2018; 42: 126-34.
11. Shirani K, Yousefsani BS, Shirani M, Karimi G. Protective effects of naringin against drugs and chemical toxins induced hepatotoxicity: a review. Phytotherapy Research. 2020; 34 (8): 1734-44.
12. Liu Y, Wu H, Nie Y-c, Chen J-l, Su W-w, Li P-b. Naringin attenuates acute lung injury in LPS-treated mice by inhibiting NF-κB pathway. International Immunopharmacology. 2011; 11 (10): 1606-12.
13. Suzuki T, Motohashi H, Yamamoto M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway. Trends in pharmacological sciences. 2013; 34 (6): 340-6.
14. Dong D, Xu L, Yin L, Qi Y, Peng J. Naringin prevents carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. Journal of Functional Foods. 2015; 12: 179-91.
15. Lu Q, Yang L, Zhao H-Y, Jiang J-G, Xu X-L. Protective effect of compounds from the flowers of Citrus aurantium L. var. amara Engl against carbon tetrachloride-induced hepatocyte injury. Food and chemical toxicology. 2013; 62: 432-5.
16. Kim H-J, Song JY, Park HJ, Park H-K, Yun DH, Chung J-H. Naringin protects against rotenone-induced apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2009; 13 (4): 281-5.
17. Stanca CM, Babar J, Singal V, Ozdenerol E, Odin JA. Pathogenic role of environmental toxins in immune-mediated liver diseases. J Immunotoxicol. 2008; 5 (1): 59-68.
18. Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Postgrad Med J. 2006; 82 (967): 315-22.

19. Ustuner D, Kolac UK, Ustuner MC, Tanrikut C, Ozdemir Koroglu Z, Burukoglu Donmez D, et al. Naringenin Ameliorate Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage Through Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Rats. *J Med Food*. 2020; 23 (11): 1192-200.
20. Kim H-R, Lee G-H, Cho EY, Chae S-W, Ahn T, Chae H-J. Bax inhibitor 1 regulates ER-stress-induced ROS accumulation through the regulation of cytochrome P450 2E1. *J Cell Sci*. 2009; 122 (8): 1126-33.
21. Wong FW-Y, Chan W-Y, Lee SS-T. Resistance to carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice which lack CYP2E1 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998; 153 (1): 109-18.
22. Lee G-H, Bhandary B, Lee E-M, Park J-K, Jeong K-S, Kim I-K, et al. The roles of ER stress and P450 2E1 in CCl4-induced steatosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43 (10): 1469-82.
23. Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007; 22: S73-S8.
24. Atzori L, Poli G, Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41 (8-9): 1639-42.
25. Bravo R, Parra V, Gatica D, Rodriguez AE, Torrealba N, Paredes F, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *International review of cell and molecular biology*. 301: Elsevier; 2013. p. 215-90.
26. Marumoto Y, Terai S, Urata Y, Matsumoto T, Mizunaga Y, Yamamoto N, et al. Continuous high expression of XBP1 and GRP78 is important for the survival of bone marrow cells in CCl4-treated cirrhotic liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 367 (3): 546-52.
27. Üstüner M, Tanrikut C, Üstüner D, Kolaç U, Köroğlu ZÖ, Burukoğlu D, et al. The effect of baicalein on endoplasmic reticulum stress and autophagy on liver damage. *Human & Experimental Toxicology*. 2021; 40 (10): 1624-33.
28. Mukherjee PK. *Quality control of herbal drugs: an approach to evaluation of botanicals*: Business Horizons; 2002.
29. Meng X, Tang G-Y, Liu P-H, Zhao C-J, Liu Q, Li H-B. Antioxidant activity and hepatoprotective effect of 10 medicinal herbs on CCl4-induced liver injury in mice. *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (37): 5629.
30. Chen L, Teng H, Zhang KY, Skalicka-Woźniak K, Georgiev MI, Xiao J. Agrimonolide and desmethylagrimonolide induced HO-1 expression in HepG2 cells through Nrf2-transduction and p38 inactivation. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 7: 513.
31. Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection. *Frontiers in immunology*. 2019; 9: 3083.
32. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2012; 13 (2): 89-102.
33. Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *The FEBS journal*. 2016; 283 (14): 2640-52.

The evaluation of the comparison between pre- and post-pandemic era regarding emergency psychiatric consultations

Acil psikiyatri konsültasyonlarının pandemi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Vildan Çakır Kardeş^{1B}

Gökçe Telli^{1B}

Department of Psychiatry. Faculty of Medicine. Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the quantitative or qualitative changes in emergency psychiatry consultations before and during the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods: The socio-demographic characteristics and clinical features of 233 patients were retrospectively collected and analyzed. And their data were compared regarding their emergency psychiatry consultations before (between March 11th, 2019 and March 10th, 2020) and during (between March 11th, 2020 and March 10th, 2021) the spread of COVID-19.

Results: The patients' consultation ratio (psychiatry consultations to total emergency room administrations) increased during the pandemic (0.03% vs 0.07%). Among these patients, the diagnosis of alcohol and substance use disorder (6.1% vs. 16.1%) ($p=0.03$) increased while the diagnoses of obsessive-compulsive disorder (5.2% vs. 0%) ($p=0.01$) and bipolar disorder (21.1% vs. 20.5%) ($p=0.02$) decreased. Hostility among patients during consultation increased (19.1% vs. 30.8%) ($p=0.04$). Suicidal thoughts decreased (25.2% vs. 14.5%) ($p=0.04$). Furthermore, voluntary inpatient treatment (20.9%-34.2%) ($p=0.02$) increased, transfer to another clinic (25.2% vs. 12%) ($p=0.01$) and outpatient treatment (46.1% vs. 42.7%) ($p=0.01$) decreased. An increase in oral treatments (10.4% vs. 26.5%) ($p=0.02$) and a decrease in parenteral treatments (71.3% vs. 54.7%) ($p=0.01$) were reported.

Conclusion: Our findings confirmed that after COVID-19 spread, clinical features, diagnosis, and treatment modality have changed among emergency psychiatric consultations. Evaluating these implications may be the first step in improving the healthcare system and reshaping psychiatric approaches according to the new requirements of the new pandemics.

Keywords: COVID-19, emergency psychiatry consultations, pandemics.

"This manuscript has been presented at the 30th European Congress of Psychiatry as an e-poster (EPV0384) on 4-7 June 2022, Budapest."

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 pandemi öncesi ve COVID-19 sürecinde acil psikiyatri konsültasyonlarındaki nicel veya nitel değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 11 Mart 2019 tarihinden önce ve sonraki 1 yıllık süreçte acil servisten psikiyatri konsültasyonu istenmiş olan 233 hastanın sosyodemografik özellikleri ve klinik özellikleri geriye dönük olarak toplandı ve analiz edildi.

Bulgular: Pandemi sürecinde öncesine göre acil servise başvuran hastalardan psikiyatriye konsulte edilenlerin oranının arttığı saptandı (%0,03'e karşı %0,07). Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısı alan hasta sayısı artarken (%6,1'e karşı %16,1) ($p=0,03$), obsesif kompulsif bozukluk (%5,2'ye karşı %0) ($p=0,01$) ve bipolar bozukluk (%21,1'e karşı %20,5) ($p=0,02$) azaldığı görüldü.

Corresponding author: Vildan Çakır Kardeş
Department of Psychiatry. Faculty of Medicine. Zonguldak
Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye
E-mail: drvildanckir@hotmail.com
Application date: 25.04.2022 Accepted: 19.07.2022

Konsülte edilen hastalar arasında hostilitenin arttığı (%19,1'e karşı %30,8) ($p=0,04$), intihar düşüncelerinin (%25,2'ye karşı %14,5) ($p=0,04$) azaldığı saptandı. Ayrıca, gönüllü yatarak tedavi (%20,9-%34,2) ($p=0,02$) oranının arttığı; başka bir kliniğe transfer edilme (%25,2'ye karşı %12) ($p=0,01$) ve ayakta tedavi oranları (%46,1'e karşı %42,7) ($p=0,01$) azaldığı görüldü. Oral tedavi oranlarında artış (%10,4'e karşı %26,5) ($p=0,02$) ve parenteral tedavilerde azalma (%71,3'e karşı %54,7) ($p=0,01$) izlendi.

Sonuç: *Bulgularımız, COVID-19 yayılımından sonra acil psikiyatri konsültasyonları arasında klinik özelliklerin, tanı ve tedavi şeklinin değiştiğini doğruladı. Bu sonuçların değerlendirilmesi sağlık sistemini iyileştirmenin ve psikiyatrik yaklaşımları yeni pandemilerin yeni taleplerine göre yeniden şekillendirmenin ilk adımı olabilir.*

Anahtar Sözcükler: *COVID-19, acil psikiyatri konsültasyonu, pandemi.*

INTRODUCTION

Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) had been declared to be a pandemic by World Health Organization (WHO), and the first documented case of COVID-19 was announced in Turkey on March 11th, 2020 (1, 2). In Turkey, a partial lockdown began on March 21th, 2020, and a national lockdown began in April 2020 (3). Most of the current hospitals had served as “pandemic hospitals”, and many inpatient clinics of several departments served patients infected with COVID-19 for months.

Mental health was significantly get affected by factors such as lockdowns, direct and indirect effects of the fear of getting infected (both for one's self and relatives), the acute changes in healthcare facilities due to new demands, economic loss due to the pandemic, and the increased burden on healthcare providers (4, 5).

As far as we know, there are limited studies that investigate emergency psychiatry consultations regarding the difference between before and during the COVID-19 pandemic in Turkey. Since emergency psychiatry consultations mirror the changes in the mental health of the society and benefit from the results of the obligatory changes in hospitals, we assume that evaluating the quantitative or qualitative changes in emergency psychiatry consultations both pre- and during the COVID-19 pandemic may enable us to learn more about the psychiatric consequences of pandemic and determine new approaches, treatment options, mental and public health strategies.

MATERIALS and METHODS

Of 52,666 cases, 281 were requested to have psychiatric consultations and were admitted to the emergency room between March 11th, 2019 and March 10th, 2021. Of 281 cases, 46 were

excluded as they were younger than 18 and 2 were excluded due to insufficient data. We retrospectively collected the socio-demographic characteristics, alcohol and substance use, comorbidities, family history, psychiatric history, previous psychiatric diagnosis and duration, suicidal thoughts and behavior, hostility, admission reason, the change in sleep and appetite, triggering factors, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM-V) diagnosis, therapeutic prescriptions and management of 233 urgent psychiatry consultations from electronic documentation system of Zonguldak Bulent Ecevit University Health Application and Research Center. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by Zonguldak University Clinical Studies Ethical Committee on the date of 22/09/2021 with an approval number of 2021/18-5. The written consent forms regarding treatments were obtained from the patients prior to the treatment. Our study has a retrospective design and was already approved by the Ethics Community, and verbal informed consent was obtained prior to the interview.

IBM SPSS Statistics Version 18 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. The emergency psychiatry consultations were compared before (between March 11th, 2019 and March 10th, 2020) and during (between March 11th, 2020 and March 10th, 2021) the spread of COVID-19. We compared the quantitative differences between these two groups and used Mann Whitney U test to analyze the variables “age” and “duration of previous psychiatric diagnosis” and used the chi-square test to analyze other nominal variables.

RESULTS

After the pandemic, the patients' consultation ratio (psychiatry consultations to total emergency

room administrations) increased (0.03% vs 0.07%). Among these, the ratio of patients with the diagnosis of “Alcohol and Substance Use Disorder” (6.1% vs. 16.1%, $p=0.01$) increased, while the ratio of patients with the diagnosis of “Obsessive-Compulsive Disorder” (OCD) (5.2% vs. 0%, $p=0.01$) and “Bipolar Affective Disorder” (21.1% vs. 20.5%, $p=0.02$) decreased (Figure-1).

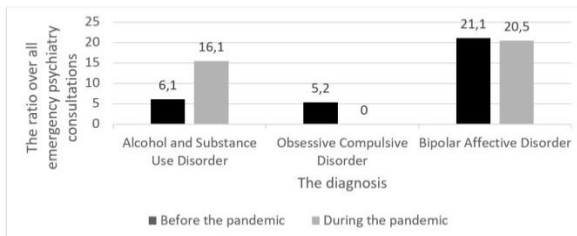


Figure-1. The statistically significant changes in the ratios of DSM-V diagnoses over all emergency psychiatric consultations before and during the pandemic.

Hostility among patients during consultations increased (19.1% vs. 30.8%, $p=0.04$), and suicidal thoughts decreased (25.2% vs. 14.5%, $p=0.04$). Furthermore, voluntary inpatient treatment increased (20.9% vs. 34.2%, $p=0.02$) while transfer to another clinic (25.2% vs. 12%, $p=0.01$) and outpatient treatment (46.1% vs. 42.7%, $p=0.01$) decreased. An increase in oral treatments (10.4% vs. 26.5%, $p=0.02$) and a decrease in parenteral treatments (71.3% vs. 54.7%, $p=0.01$) were recorded.

Moreover, no statistical significance was found between changes in socio-demographic characteristics (age, sex, marital and educational status, the presence and characteristics of people living together), comorbidities, family history, psychiatric history, the previous and/or present psychiatric diagnosis, and duration, the reason for admission, the change in sleep and appetite, characteristics of triggering factors, DSM-V diagnosis before and during COVID-19 pandemic.

DISCUSSION

COVID-19 pandemic has negatively affected mental health in many ways. Some of these factors were related to the neurotropism of the virus, the fear of getting infected and of losing one’s relatives, financial losses, social isolation, and a decline in preoccupations (4-7). Individuals with a diagnosis of psychiatric disorder are known to be more vulnerable to stressful life events, therefore, the pandemic might worsen

psychiatric symptoms (8). The increase in psychiatry consultations’ ratio compared to the total emergency room administrations’ ratio during the pandemic (when compared to the pre-pandemic era) conceivably reflects these negative effects of the pandemic. This finding may also be relevant to the strategies of the hospitals coping with the pandemic by providing healthcare only for emergency cases and COVID-19 cases. Furthermore, patients with psychiatric disorders may not consult clinics due to the fear of infection, and restrictions of governments which could have led to insufficient treatment. So the patient’s conditions worsened and thus, a necessity to apply emergency services emerged. In some studies with contradictory results, the reason for the decrease was suggested to be due to the fear of infection and not specifically due to psychiatric reasons (9, 10).

Self-medication can be defined as the use of alcohol and substance to cope with stressful events, anxiety, and depression (11). Since the COVID-19 pandemic is associated with an increase in the prevalence of depression and anxiety, self-medication can be one of the mechanisms to explain the increase in alcohol and substance use in our study (12, 13). Moreover, many inpatient rehabilitation clinics halted their services for several months which led to excessive alcohol and substance consumption due to the lack of adequate treatment, and self-medication became a strategy to cope with the impacts of the pandemic in daily life. Other diagnostic features can be exaggerated deprivation symptoms and increased aggressive and impulsive behaviors as the access to alcohol and substances was restrained by the lockdown. Seifert et al. and Capuzzi et al. pointed out a rise in the number of patients with the diagnosis of alcohol and substance abuse after COVID-19 spread whereas, Mc Andrew et al. and Dragovic et al. reported a decline (10, 13-15). These findings are consistent with our findings.

The number of emergency consultations of patients with OCD decreased after the spread of COVID-19. We hypothesized that precautions such as hand washing, wearing masks, social isolation, and lock-down may have triggered the obsessions and the avoidance behaviors of individuals with a previous diagnosis of OCD hence, the anxiety and discomfort caused by obsessions and especially compulsions have decreased. Therefore, the patients might not

have needed to consult the emergency department. Contrary to our findings, several studies highlighted the worsening in the symptoms of OCD patients while there is no current study showing the opposite (10, 16, 17). Our results might not have been based on an actual decrease in symptoms but a decrease in hospital administrations due to fear of infection.

We reported fewer bipolar disorder patients who consulted the clinics than those who consulted the emergency department during the pandemic (compared to the pre-pandemic era), likewise, some studies also pointed out lower rates of relapses, worsening of symptoms, and severe psychiatric symptoms (18, 19). These positive outcomes of the pandemic might be because of the lockdowns that led to an environment with fewer stressors, regular daily life, and family support hence, a more stable mood and fewer manic episodes were achieved (20). In contrast, Yocum et al. reported that patients with bipolar disorder were more negatively affected by the pandemic compared to the control group (21). Since the patients with bipolar disorders were shown to have higher rates of comorbidities such as diabetes, cardiovascular diseases, and respiratory diseases than the general population, they might experience a higher level of COVID-19 fear and so, didn't apply to emergency departments regardless of their symptoms (22).

Heitzman mentioned "pandemic acute stress disorder" which was characterized by symptoms, such as motor anxiety, increased vigilance, irritability, anger, verbalized anger, and aggressive behaviors (23). Parola et al. recorded increased aggressive behaviors in adolescents during the pandemic compared to the post-pandemic era (24). These studies support our result of increased hostility after the spread of COVID-19 infection while, to our knowledge, there are no studies showing contradictory results.

There are studies showing decreased, increased, and non-altered ratios regarding suicidal ideas and behaviors (13, 14, 25, 26). In one hand, the studies which reported a decline in suicidal ideas and behavior hypothetically linked their findings to decreased hospital visits rather than an actual decrease in suicidal ideas and behavior (12, 13). On the other hand, similar to our results, several studies reported a decrease in suicide rates during the first months of the pandemic (27, 28). The initial decline in suicide rates can be

explained by the "pulling-together effect" or "honeymoon effect" whereby a shared life-threatening experience such as natural disasters or terrorism attempts can increase social connectedness (27-29). Since our study involves only a one-year period after the first official COVID-19 case was announced, we assume that a longer period would be more significant to determine the overall effects of COVID-19 on suicidal behavior.

A previous study in Italy reported an increase in involuntary inpatient treatment and a decrease in voluntary inpatient treatment and associated the findings with the fear of infection (30). Moreover, a study in Australia found a potentially significant increase in voluntary admissions and associated it with the perception of "safe" healthcare among the Australian population (31). Our study found an increase in voluntary inpatient treatment and no statistically significant change in involuntary inpatient treatments. In addition, our study showed a decrease in transfers to another clinic and outpatient treatment which can be explained by the policies of hospitals in our city. Many inpatient clinics minimized their services to inpatient psychiatric rooms during the pandemic whereas in our hospital the inpatient room continued to serve with only a 25% decrease in bed capacity. The findings in our study and the strategy of our inpatient clinics suggest that after taking adequate precautions, reducing the bed capacity to the minimum can improve cooperation among individuals with psychiatric symptoms.

As far as we know, there are no current studies that investigate the treatment method in emergency psychiatry consultations. We detected an increase in oral treatment regimens and a decrease in parenteral treatments during the pandemic. Fear of infection and the aim of minimizing physical contact with healthcare professionals may lead psychiatrists to prefer oral treatment regimens to parenteral treatments.

In addition to the limited nature of retrospective studies and observatory bias, the psychiatrist on call didn't specifically ask and/or documented how the COVID-19 pandemic impacted the patients' psychological state. Since the COVID-19 pandemic and its implications were only reported if the patient claimed them spontaneously, the direct and indirect effects of COVID-19 were probably more common than what our study reported. Objective methods such

as scales and questionnaires were not included in this study due to the nature of emergency psychiatry consultations. Also, only two timeframes in one year were compared because of the different trends of each period. We strongly believe that longer time intervals would be more informative. The idea of the pandemic may have been changed by time in many ways. For instance, as the number of infected people increases, ongoing exposure may change the cognitions about the pandemic. Besides, the characteristic features of COVID-19 infection have also altered.

CONCLUSION

Our findings confirmed that clinical features, diagnosis, and treatment modality have changed among emergency psychiatric consultations after COVID-19 spread. Evaluating these implications may be the first step in improving the healthcare system and reshaping psychiatric approaches according to the new requirements of the new pandemics.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.


References

1. World Health Organization. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [cited 5 March 2022]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Ministry of Health of Turkish Republic. (2020). COVID-19 Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [cited 5 March 2022]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgiler epidemiyoloji vetanipdf.pdf>.
3. Ilhan MN, Tüzün H, Kılıç R, Yıldırım N. Nonpharmaceutical interventions in Turkey and worldwide during COVID-19 pandemic. *Turkish journal of medical sciences* 2021; 51 (SI-1): 3207-14.
4. Mushtaq R, Shoib S, Shah T, Mushtaq S. Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health? A review on the psychological aspects of loneliness. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2014; 8 (9): WE01–WE4.
5. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 88: 71-4.
6. Ünal B, Gülseren L. COVID-19 pandemisinin görünmeyen yüzü: Aile içi kadına yönelik şiddet. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020; 23 (1): 89-94.
7. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 87: 34-9
8. Perrin PC, McCabe OL, Everly GS Jr, Links JM. Preparing for an influenza pandemic: mental health considerations. *Prehosp Disaster Med* 2009; 24 (3): 223-30.
9. Pignon B, Gourevitch R, Tebeka S, et al. Dramatic reduction of psychiatric emergency consultations during lockdown linked to COVID-19 in Paris and suburbs. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 74(10): 557-9.
10. Capuzzi E, Di Brita C, Caldiroli A, et al. Psychiatric emergency care during Coronavirus 2019 (COVID 19) pandemic lockdown: results from a Department of Mental Health and Addiction of northern Italy. *Psychiatry research* 2020; 293: 113463.
11. Turner S, Mota N, Bolton J, Sareen J. Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depression and anxiety* 2018; 35 (9): 851-60.
12. Li J, Yang Z, Qiu H, et al. Anxiety and depression among general population in China at the peak of the COVID-19 epidemic. *World Psychiatry* 2020; 19 (2), 249.
13. Seifert J, Meissner C, Birkenstock A, et al. Peripandemic psychiatric emergencies: impact of the COVID-19 pandemic on patients according to diagnostic subgroup. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2021; 271 (2): 259–70.

14. Dragovic M, Pascu V, Hall T, Ingram J, Waters F. Emergency department mental health presentations before and during the COVID-19 outbreak in Western Australia. *Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* 2020; 28 (6): 627–31.
15. McAndrew J, O'Leary J, Cotter D, et al. Impact of initial COVID-19 restrictions on psychiatry presentations to the emergency department of a large academic teaching hospital. *Ir J Psychol Med* 2021; 38 (2): 108-15.
16. Jelinek L, Moritz S, Miegel F, Voderholzer U. Obsessive-compulsive disorder during COVID-19: Turning a problem into an opportunity? *Journal of Anxiety Disorders* 2021; 77: 102329.
17. Davide P, Andrea P, Martina O, Andrea E, Davide D, Mario A. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with OCD: Effects of contamination symptoms and remission state before the quarantine in a preliminary naturalistic study. *Psychiatry Research* 2020; 291: 113213.
18. Orhan M, Korten N, Paans N, et al. Psychiatric symptoms during the COVID-19 outbreak in older adults with bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2021; 36 (6): 892-900.
19. Tundo A, Betro S, Necci R. What Is the Impact of COVID-19 Pandemic on Patients with Pre-Existing Mood or Anxiety Disorder? An Observational Prospective Study. *Medicina* 2021; 57(4): 304.
20. Stefana A, Youngstrom EA, Jun C, et al. The COVID-19 pandemic is a crisis and opportunity for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2020; 22 (6): 641-3.
21. Yocum AK, Zhai Y, McInnis MG, Han P. Covid-19 pandemic and lockdown impacts: A description in a longitudinal study of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2021; 282: 1226-33.
22. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the clinical and health outcomes initiative in comparative effectiveness for bipolar disorder study (bipolar choice). *Bipolar Disord* 2015; 17(2): 212–23.
23. Heitzman J. Impact of COVID-19 pandemic on mental health. *Psychiatr Pol* 2020; 54 (2): 187-98.
24. Parola A, Rossi A, Tessitore F, Troisi G, Mannarini S. Mental Health Through the COVID-19 Quarantine: A Growth Curve Analysis on Italian Young Adults. *Frontiers in psychology* 2020; 11: 567484.
25. Hernández-Calle D, Martínez-Alés G, Mediavilla R, Aguirre P, Rodríguez-Vega B, Bravo-Ortiz MF. Trends in psychiatric emergency department visits due to suicidal ideation and suicide attempts during the COVID-19 pandemic in Madrid, Spain. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (5): 20113419.
26. Qin P, Mehlum L. National observation of death by suicide in the first 3 months under COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 143 (1): 92-3.
27. Tanaka T, Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nature human behaviour* 2021; 5(2): 229-38.
28. Kőlves K, Kőlves KE, De Leo D. Natural disasters and suicidal behaviours: a systematic literature review. *J Affect Disord* 2013; 146(1): 1-14.
29. Reger MA, Stanley IH, Joiner TE. Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry* 2020; 77 (11): 1093–4.
30. Clerici M, Durbano F, Spinogatti F, Vita A, de Girolamo G, Micciolo R. Psychiatric hospitalization rates in Italy before and during COVID-19: did they change? An analysis of register data. *Irish journal of psychological medicine* 2020; 37 (4): 283–90.
31. Itrat A, Jagadheesan K, Danivas V, Lakra V. A comparative study of access to inpatient psychiatric treatment in a public mental health service in Melbourne during COVID-19. *Indian journal of psychiatry* 2020; 62 (Suppl 3): S454–58.

Ana sınıfında veya ilkokulda okuyan tip 1 diabetes mellitus tanılı çocukların okulda hastalık yönetimi ile ilgili yaşadıkları sorunlar

Problems experienced in preschool and primary school children with type 1 diabetes mellitus regarding disease management at school

Nurdan Çiftci¹  Emine Çamtosun²  İsmail Dündar²  Ayşehan Akıncı² 

¹ Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Malatya, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Malatya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tanılı çocuklar diyabet öz bakımında gözetime ihtiyaç duymaktadırlar ve günün önemli bir kısmını geçirdikleri okuldaki koşullar hastalık yönetimini etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, T1DM tanılı ana sınıfı ve ilkokul çağındaki çocukların okulda hastalık yönetimi ile ilgili karşılaştıkları sorunları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya T1DM tanılı 5-10 yaş aralığındaki 50 hasta dahil edildi. Literatür doğrultusunda araştırmacı tarafından geliştirilen okulda diyabet yönetimiyle ilgili anket, Google anket formu aracılığıyla hasta ve/veya ebeveynleri tarafından dolduruldu. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama diyabet süreleri $5,39 \pm 2,56$ yıldır. Olguların %94'ü devlet okuluna gidiyordu. Okulların %78'inde sağlık bakım odası, %92'sinde hemşire/sağlık personeli yoktu. Olguların %86'sı okulda ana öğün alıyordu, ancak bunların büyük çoğunluğu öğününü evden getiriyor veya eve gidip yiyordu. Beslenme ile ilgili en sık sorun okulda diyete uygun olmayan gıdaların tüketilmesiydi. Çocukların %6'sında okulda kan şekeri ölçümü yapılmıyordu. Okulda hipoglisemi yaşamış olanların sıklığı %40 olup en sık müdahale eden kişi öğretmendi (%55). Okulda insülin uygulanan çocukların %77,5'inde uygulamayı anne veya baba yapıyordu. İnsülin uygulamada yaşanan en sık sorunlar okulda uygulayabilecek kişinin ve uygun ortamın olmaması idi. Beden eğitimine katılım %98'di. Çocuklar öğretmen ve okul yönetiminden yüksek oranda olumlu yaklaşım görürken, %18 çocuk, arkadaşlarının olumsuz yaklaşımına maruz kalmaktaydı.

Sonuç: T1DM tanılı çocuklar okulda beslenme, kan şekeri ölçümü ve insülin uygulama konularında zorluklar yaşamaktadırlar. Okullarda sağlık bakım odası ve/veya sağlık personeli çoğunlukla bulunmamaktadır. Okulda insülin uygulama konusunda deneyimli kişi olmaması nedeniyle bunu genellikle ebeveynler yapmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tip 1 diabetes mellitus, çocuklar, okul, diyabet yönetimi.

ABSTRACT

Aim: Children diagnosed with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) need supervision in diabetes self-care, and the conditions at school, where they spend a significant part of the day, affect the disease management. The aim of this study is to reveal the problems encountered by preschool and primary school children diagnosed with T1DM regarding disease management at school.

Sorumlu yazar: Nurdan Çiftci
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji
Kliniği, Malatya, Türkiye
E-posta: pediatrinurdan@gmail.com
Başvuru tarihi: 10.03.2022 Kabul tarihi: 25.07.2022

Materials and Methods: At this descriptive, cross-sectional study, 50 patients diagnosed with T1DM who were between ages 5-10 were included in the study. The questionnaire pertaining to diabetes management at school was developed by their searcher with respect to the literature, and subsequently file doubt by the patient and/or their parents via Google questionnaire. The data obtained were analyzed by descriptive statistical methods.

Results: The patients had diabetes for a mean duration of 5.39 ± 2.56 years. Of all cases, 94% were going to public school. Health care rooms were not present in 78% of the schools, 92% did not have nurses/health-care personnel. Of the participants, 86% were consuming a main meal at school, but the majority of them were bringing their meals from home or going home to eat. The most common problem with nutrition was the consumption of foods that were not suitable for the patient's diet at school. At school, blood glucose levels were not being measured in 6% of the children. During their time at school, the rate of experiencing hypoglycemia was 40% in children, with the hypoglycemia intervention being most commonly conducted by the teacher (55%). In 77.5% of the children who were receiving insulin at school, the administration was being performed by the mother or father. The most commonly experienced problems regarding insulin treatment at school was the lack of a person trained in administering insulin, and a suitable room for application. The patients' participation rate for physical education was 98%. While most of the teachers and school administration treated the children with a positive attitude, 18% of the children were exposed to the negative attitude of their peers.

Conclusion: Preschool or primary school children diagnosed with T1DM have difficulties in nutrition, blood glucose measurement and insulin administration at school. Most schools do not have health-care rooms and/or health-care staff. Since there are no people experienced in administering insulin to this population at school, this is usually done by parents.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, children, school, diabetes management.

GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), insülin üreten beta hücrelerinin oto immün aracılı yıkımı sonucu oluşan, ilerleyici özelliğe sahip, devamlı tedavi, izlem gerektiren ve yılda %2-5 oranında artan insidansı ile yaygın görülen pediatrik hastalıklardan biri olarak kabul edilir (1, 2). Türkiye'de ülke çapında T1DM prevalansı ve insidansı sırasıyla 0.75/1.000 ve 10.8/100.000 olarak bildirilmiştir(3).

T1DM takibi, komplikasyonları önlemek adına sürekli bir tedavi gerektirmektedir (4). Tedavinin amaçları; yeterli büyüme ve gelişmenin sağlanması, kan şekeri düzeylerinin hedef seviyede sürdürülmesi, hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve diyabet ile ilgili kronik komplikasyonların önlenmesi ve ideal sosyopsikolojik desteğin oluşturulmasıdır (5). Tedavinin temeli, sağlıklı beslenme planı ve subkutan insülin (yemeklerden önce hızlı etkili ve günde bir-iki kez uygulanan uzun etkili bazal insülin) uygulamasıdır. T1DM'li çocuklar özel bakım programı ile takip edilmelidir. T1DM'li tüm çocuklar ve ergenlerin, yemek öncesi, sonrası ve yatmadan önce dahil olmak üzere günde birden çok defa (6-10 kez), ayrıca egzersiz, hastalık, hipoglisemi gibi belirli durumlarda daha sık olarak

kan şekeri düzeyleri izlenmelidir (6). Çocuklar ana sınıfından itibaren günlerinin önemli bir kısmını okulda geçirmektedirler. Hastalığın optimal yönetimini sağlamak için bu çocukların okulda aldıkları desteği iyileştirmeye ihtiyaç vardır (7). Okulun diyabetli çocuklar için uygun hale getirilmesi, okul çalışanları ve ailelere eğitim verilmesi, okul-aile ve diyabet ekibi arasında işbirliğinin sağlanması çok önemlidir (8). Glisemik kontrol okuldayken sağlanamaz ise diyabet takibi zorlaşmaktadır (9). Ülkelerin çoğunda, okullarda hemşire bulunmadığı için, okulda kan şekeri takibi ve insülin uygulanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Bu durumda kan şekeri takibi ve insülin tedavisi ebeveynlerin ve diğer okul personellerinin sorumluluğuna kalmaktadır (10).

Çalışmamızın amacı ana sınıfı ve ilkököl çağındaki T1DM tanılı hastalarımızın; okulda diyabet yönetimi konusunda yaşadıkları sorunları belirlemek, çocuk ve ailesinin gözüyle arkadaşları, öğretmenleri ve okul idaresinin bu konudaki yaklaşımlarını ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya ana sınıfı döneminde olan veya ilkökula giden T1DM tanılı 50 çocuk dahil edildi. Mevcut literatürden faydalanarak

demografik özellikler, okuldaki beslenme, kan şekeri ölçümü ve insülin uygulamaları ile ilgili genel bilgiler ve sorunlar, beden eğitimine katılım, okul arkadaşları, öğretmenler ve okul idaresinin hastaya karşı tutumları ile ilgili çoktan seçmeli ve açık uçlu sorulardan oluşan bir anket formu oluşturuldu ve Google anket formu haline getirildi (Ek-1). Formlarda kimlik bilgilerine yer verilmedi. Hastalar isim ve soy isimlerinin ilk harflerini yazarak anketi doldurdu. Formlar, hastaların ebeveynlerinin cep telefonuna WhatsApp mesajı şeklinde gönderildi. Küçük çocukların anketlerini ebeveynleri doldurdu.

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı sonrasında başladı (Etik kurul tarihi: 2020, no:1213). Bütün hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistik: Veriler ortalama \pm standart sapma ve sayı / yüzde olarak verildi. Normal dağılım durumu için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. İstatistiksel analizlerde uygun olan yerlerde Ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Ortalama yaşı $8,45 \pm 1,54$ yıl olan 26'sı kız, 24'ü erkek 50 T1DM tanılı çocuk çalışmaya katıldı. Ortalama diyabet tanı süreleri $5,39 \pm 2,56$ yıl idi. Üç hastada çölyak hastalığı, üç hastada hashimato tiroiditi olmak üzere altı çocukta (%12) ek hastalık vardı. Hastaların beşi ana sınıfında, diğerleri ilkokulda okumaktaydı. Çocukların büyük çoğunluğu (%94) devlet okuluna giderken, okulda geçirdikleri süre ortalama $6,08 \pm 1,08$ saat idi. Okullarda hemşire/sağlık personeli sadece bir özel okulda vardı ve okullarda sağlık bakım odası bulunma oranı (%10) düşüktü. Okulda beslenme konusundaki veriler incelendiğinde; çocuklar çoğunlukla ana ve ara öğün aldıklarını, öğünlerini genellikle evden götürdüklerini belirtmişlerdi. Okulda beslenme ile alakalı sorun yaşayanların oranı %20 idi. Hastalar, başlıca sorunlarını; arkadaşlarının yediği market ürünlerinden yeme isteği, kantinde diyabetli hastaların ana öğünlerde yemesine uygun yemeklerin bulunmaması, okulda yemekle birlikte hemen her gün pasta, tatlı verilmesi ve öğün saatlerinin ders ve okul yemek saatleri ile uyumsuz olması olarak

belirtmişlerdi. Okuldaki beslenme ile ilgili veriler Tablo-1'de sunulmuştur.

Okulda kan şekeri ölçümü büyük çoğunlukla (%94) yapılıyordu ve genellikle hastalar tarafından ölçüm gerçekleştiriliyordu. Hastaların %16'sı kan şekeri ölçümü ile ilgili sorun yaşadığını belirtmişti. Hastalar kan şekeri ölçümü ile ilgili başlıca sorunlarını, sağlık bakım odası/sağlık personeli olmaması, arkadaşlarının yanında ölçüm yapmak istememek, dersten geri kalmamak için ölçümü ertelemek olarak belirttiler. Okulda hipoglisemi yaşayanların oranı %40 idi. Hipoglisemi yaşayanlar ise genelde öğretmenlerinin veya kendilerinin hipoglisemiye müdahale ettiklerini belirtmişlerdi. Okuldaki kan şekeri ölçümü ile ilgili veriler Tablo-2'de sunulmuştur.

Okuldayken çoğunlukla insülin uygulandığı ve uygulamayı genellikle ebeveynlerin yaptığı belirlendi. İnsülin uygulaması ile ilgili sorun yaşayanların oranı %20 idi. Bu konudaki en büyük sorunun ise insülin yapılan vücut bölgelerini arkadaşlarının yanında açmak istememeleri ve birçok okulda sağlık bakım odası bulunmadığı için tuvalette insülin yapmak zorunda kalmaları olduğunu belirtmişlerdi. Bir hasta da insülin uygulaması için annesinin evden gelmesini beklemek zorunda kaldığını belirtmişti. Okuldaki insülin uygulamaları ile ilgili veriler Tablo-3'te sunulmuştur.

Okuldaki beden eğitimine sadece bir çocuk (%2) ailesinin hipoglisemi endişesi nedeniyle katılmadığını belirtirken, 49'u (%98) katıldıklarını ve beden eğitimi öğretmenlerinin hastalıklarını bildiğini belirtmişti. Hastaların okuldaki sosyal ilişkileri incelendiğinde; öğretmenler ve yöneticilerin genel olarak hastalıklarını bildiği ve yaklaşımlarının olumlu olduğu belirlendi. Hastaların %18'i arkadaşlarının yaklaşımının olumsuz olduğunu belirtti. Okuldaki sosyal ilişkiler ile ilgili sonuçlar Tablo-4'te sunulmuştur.

Aileler genel olarak taleplerini ise şu şekilde belirtmişlerdi; okulda sağlık personeli olsun (%32), öğretmenler diyabet yönetimi hakkında bilgilendirilsin (%16), öğrenciler diyabet hakkında bilgilendirilsin (%6), okulda sağlık bakım odası olsun (%6), kantin düzenlensin (%4) ve sensör geri ödemesi olsun (%4).

Tablo-1. Okuldaki beslenme ile ilgili veriler.

Sorular		n (%)
Okulda ana öğün alıyor mu?	Evet	43 (86)
	Hayır	7 (14)
Okulda ana öğün nereden temin ediyor?	Evden götürüyor	28 (65,1)
	Eve yemeğe gidiyor	8 (18,6)
	Yemekhaneden alıyor	7 (16,3)
Okulda ara öğün alıyor mu?	Evet	47(94)
	Hayır	3 (6)
Gerekirse derste ara öğün alabiliyor mu?	Evet	49 (98)
	Hayır	1 (2)
Okulda beslenme sorunu yaşıyor mu?	Evet	10 (20)
	Hayır	40 (80)

Tablo-2. Okuldaki kan şekeri ölçümü ile ilgili veriler.

Sorular		n(%)
Okulda kan şekeri ölçümü yapılıyor mu?	Evet	47 (94)
	Hayır	4 (6)
	Kendisi	19 (38)
Okulda kan şekerini kim ölçüyor?	Annesi	16 (32)
	Öğretmeni	11 (22)
	Sürekli şeker ölçüm sistemi	1 (2)
	Ölçülüyor	3 (6)
Okulda hipoglisemi yaşad mı?	Evet	20 (40)
	Hayır	30 (60)
	Kendisi	7 (35)
Okulda hipoglisemiye kim müdahale etti?	Annesi	2 (10)
	Öğretmeni	11 (55)
	Evet	8 (16)
Okulda kan şekeri ölçümü konusunda sorun yaşıyor mu?	Evet	8 (16)
	Hayır	42 (84)

Tablo-3. Okuldaki insülin uygulamaları ile ilgili veriler.

Sorular		n (%)
Okulda insülin uygulaması yapılıyor mu?	Evet	40 (80)
	Hayır	10 (20)
	Annesi	29 (58)
	Kendisi	4 (8)
	Babası	2 (4)
Okulda insülini kim uyguluyor?	Öğretmeni	2 (4)
	Ablası	1 (2)
	Hemşire	1 (2)
	İnsülin pompası	1 (2)
	Uygulanmıyor	10 (20)
	İnsülin kalemi	49 (98)
İnsülin neyle uygulanıyor?	İnsülin pompası	1 (2)
	Evet	10 (20)
Okulda insülin uygulama konusunda sorun yaşıyor mu?	Hayır	40 (80)

Tablo-4. Okuldaki sosyal ilişkiler ile ilgili veriler.

Sorular		n (%)
Arkadaşları hastalığını biliyor mu?	Evet	45 (90)
	Sadece birkaçı	3 (6)
	Hayır	2 (4)
Arkadaşlarının yaklaşımı nasıl?	Olumlu	41 (82)
	Olumsuz	9 (18)
	Evet	45 (90)
Öğretmenleri hastalığını biliyor mu?	Sadece birkaçı	5 (10)
	Hayır	0(0)
	Olumlu	47 (94)
Öğretmenlerinin yaklaşımı nasıl?	Olumsuz	3 (6)
	Evet	45 (90)
	Sadece birkaçı	3 (6)
Okul yöneticileri hastalığını biliyor mu?	Hayır	2 (4)
	Olumlu	48 (96)
	Olumsuz	2 (4)

TARTIŞMA

Diyabet öz bakımı; beslenme düzeninin günlük planlanması, kan şekerinin takip edilmesi, insülin ve egzersiz uygulamalarının beraber ve düzenli yapılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle T1DM'li çocuklar okul sağlığı hizmetlerine ihtiyaç duyan özel bir gruba oluşturmaktadırlar (11). Çalışmamızda T1DM tanılı ana sınıfı veya ilkokul çağı çocukların yaklaşık %20'sinin okulda beslenme, kan şekeri ölçümü ve insülin uygulama konularında güçlükler yaşadığı saptanmıştır.

Kronik hastalığı olan çocukların okul sürecindeki tedavi planlarının yürütülmesi ve sorunlarının çözülmesi için bazı okullarda sağlık personeli/hemşire ve sağlık bakım odaları bulunmaktadır, ancak bu durum yaygın değildir. Lange ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 21 ülkenin üçünde okulların %75-90'ında okul hemşiresi var iken, Birleşik Krallık ve İspanya'nın da dahil olduğu 14 ülkede okulların %25'inden azında hemşire bulunmaktaydı (12). Amerikan Diyabet Birliği, okullarda her 750 öğrenci için bir okul sağlığı hemşiresi istihdam edilmesini önermektedir (13). Okul sağlığı hemşiresi, çocuklar için sağlıklı beslenmenin düzenlenmesini ve gözetimini, kan şekeri ve insülin uygulama becerilerinin geliştirilmesini, gerekli malzemelerin güvenlik altına alınmasını, acil durumlar için gerekli önlemlerin alınmasını, okul çalışanlarının ve ailelerin eğitimini ve işbirliğini sağlayabilir (1, 14, 15). Türkiye'de yaklaşık 20.000 T1DM'li çocuk vardır. Bu çocuklar günün önemli bir kısmını okulda geçirirler ve özellikle okul saatlerinde glisemik kontrolün bozulması riski ile karşı karşıyadırlar. Okul hemşireleri diyabetli çocuklara destek sağlamada önemli bir rol oynamaktadır (16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocukların %86,8'inin okulunda sağlık bakım odası ve %90,8'inin okulunda sağlık personeli/hemşire hizmeti bulunmadığı bildirilmiştir (17). Başka bir çalışmada da okulların %80'inde hemşire olmadığı bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da okullarında sağlık bakım odası ve sağlık personeli/hemşire olmayanların oranı sırasıyla %78 ve %92 olarak literatür ile uyumluydu. Hasta ve ailelerin %32'sinin okulda sağlık personeli bulunması talebi vardı. Ülkemizde, bazı özel okul ve yatılı okullar dışında okul sağlığı hemşiresi çoğunlukla bulunmamaktadır. Toplum Sağlığı Merkezleri tarafından sunulan hizmetler, okulda kronik hastalığı olan ve izlem gerektiren çocukların bireysel bakım planlarının yapılması

ve izlenmesini kapsamamaktadır (19). Bu konuda düzenleme yapılması uygun olabilir.

Hastalarımız çoğunlukla okulda ana ve ara öğün aldıklarını, öğünlerini genellikle evden götürdüklerini belirtmişlerdi. Beslenme ile alakalı sorun yaşayanların oranı %20 idi ve çoğunlukla sorun, okulda diyete uygun olmayan gıdaların bulunmasıydı. Evden yiyecek getiremeyen öğrenciler için okul kantinlerinde "Beslenme Dostu Okul Programı" ilkelerine uygun besinler bulundurulması diyabetli çocukların uygun ara ve ana öğün teminine destek olacaktır.

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, Milli Eğitim Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı'nın işbirliği ile 2010 yılında başlatılan "Okulda Diyabet" programıyla öğretmenleri diyabet hakkında bilgilendirerek çocuklarda diyabetin erken tanısını sağlamak ve öğretmenlerin diyabet tanısı alan çocuklara diyabet yönetiminde destek olmalarını teşvik etmek hedeflenmişti. Bu projede öğretmenlere, çocukluk çağı diyabetinin belirtileri, tanısı, çocukların ihtiyaçları hakkında bilgi verilmektedir. Yakın zamanda ülke düzeyinde 55.677 öğretmen, okul yöneticisi ve okul hemşiresinin katıldığı bir araştırmada, katılımcıların %73'ü Okulda Diyabet Programını duyduğunu, %75'i bu program sayesinde bilgilerinin arttığını, %50'si ise özgüvenlerinin arttığını belirtti. Öğretmenlerin diyabetli hastaların beslenmesi konusunda bilinçli davranması, okulda diyabet programının katkılarında olabilir. Sena tarı ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada çocukların çoğunluğunun beslenmesini evden getirdiğini ve ders sırasında ara öğün alma konusunda sıkıntı çekmediğini belirtmişlerdir. Hastaların hemen tamamı (%98) gerekli durumda derste ara öğün alabildiğini belirtmiştir. Bu durum olumlu bir veri olarak değerlendirildi.

Ana sınıfı ile ilkokul döneminin ilk senelerinde çocukların beslenme ve kan şekeri izleminde tam gözetime ihtiyaçları vardır (11). Çalışmamızda okulda kan şekeri ölçümü büyük çoğunlukla yapılmaktaydı. Hastalarımız ölçümün genellikle kendileri ve ikinci sırada anneleri tarafından yapıldığını belirtmişlerdi. Kan şekeri ölçümü ile ilgili sorun yaşayanların oranı %16 idi. Başlıca sorunları ise sağlık bakım odası-sağlık personeli olmaması, arkadaşlarının yanında ölçüm yapmak istememek, dersten geri kalmamak için ölçümü ertelemek olarak belirtmişlerdi. Okullarda sağlık bakım odası ve sağlık çalışanının bulunmasının kronik hastalıkların yönetimini kolaylaştırmanın yanı sıra, acil durumlarda da hayati öneme sahip olduğunu ve ülkemizin bu konuda iyileştirmelere ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz.

Hipoglisemi, T1DM'nin en sık akut komplikasyonudur (20). Şiddetli hipoglisemi korkusu; diyabetli çocuklar ve ebeveynlerinin yaşam kalitesini bozmakta ve optimal kan şekeri kontrolünü sınırlandırmaktadır (21, 22). Bizim çalışmamızda okulda hipoglisemi yaşayanların oranı %40 idi. Hipoglisemi yaşayanlar ise genelde öğretmenlerinin müdahale ettiklerini belirtmişlerdi. Bu durum öğretmenlerin, diyabet ve yönetimi konusunda eğitimi olmasının gerekliliğini göstermektedir.

Okulda diyabet yönetiminin önemli ihtiyaçlarından biri de küçük çocuklara insülin enjeksiyonu yapmaktır. Genel olarak, çocukların 10 yaşında veya daha büyük yaşta diyabet yönetiminde sorumluluk almaları beklenir, ancak bir çocuğun diyabeti kendi kendine yönetmesi ve insülin enjeksiyonu yapması, çocuğun yaşına bağlı değildir; buna sağlık ekibi ve ebeveynleri karar vermelidir (23). Gökçe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada okulunda/sınıfında diyabetli öğrenci bulunan okul personelinin %16'sının en az bir kez insülin enjekte ettiğini; bunların %61'inin ise öğretmen olduğunu belirtmişlerdir (24). Çalışmamızda okuldaki insülin uygulamalarını, çoğunlukla annelerin yaptığı, hastaların yalnızca %4'ünde öğretmenlerin yaptığı saptandı. Buna göre çoğu hastanın ebeveyninin diyabet tedavisini yönetmek için okula geldiği anlaşılmaktadır. Bu, aileler için önemli bir sorundur. Ebeveynlerin çocuklarına yemek götürmek, kan şekeri ölçmek ve insülin enjeksiyonu yapmak gibi işlemler için okula gitmesi aile, iş ve sosyal yaşamda zorluklara sebep olabilir. Okulda insülin uygulaması ile ilgili sorun yaşayanların oranı %20 idi. Bu konudaki en sık sorun ise insülin yapılacak özel bir alanın bulunmamasıydı. Tarı ve Kitiş 5-18 yaş arası, 152 okul çağı diyabetli çocuğun katıldığı çalışmada okulda insülin uygulaması ile ilgili sorun yaşayanların oranı %9,9 idi ve çocuklar en fazla yaşadıkları sorunun insülin uygularken uygun ortam bulamama (%35,7) olduğunu belirtmişlerdi (17). Okullarda sağlık bakım odasının bulunmaması diyabet dahil olmak üzere kronik hastalıkların okulda yönetimini zorlaştırmaktadır.

Kaynaklar

1. Wodrich DL, Hasan K, Parent KB. Type 1 diabetes mellitus and school: a review. *Pediatric diabetes* 2011; 12 (1): 63-70.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014; 383 (9911): 69-82.
3. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Türker T, Akgül Ö, Saldır M, H Kılıçaslan H, Açikel C, Craig ME. First report on the nation wide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine* 2017; 34 (3): 405-10.

Düzenli fiziksel egzersizin, diyabet hastalarının sağlığını olumlu etkilediği, metabolik kontrol, vücut ağırlığı, kan basıncı gibi değerlerin normal düzeylerde olmasına katkı sağladığı belirtilmektedir (25). Çalışmamızda sadece bir hasta ailesinin hipoglisemi endişesi nedeniyle beden eğitimi dersine katılmadığını belirtmişti. Bu konuda ailelerin ve öğretmenlerin bilinç düzeyi yüksekti.

Hastalıklarından dolayı sosyal ilişkileri incelendiğinde; arkadaşları, öğretmenleri ve yöneticilerinin genel olarak hastalıklarını bildiğini belirtmişlerdi. Çalışmamızda öğretmenlerin ve yöneticilerin diyabetli çocuklara yaklaşımları büyük oranda olumlu olsa da arkadaşları arasında bu oran daha düşüktü. Amillategui ve arkadaşlarının 152 T1DM çocuk (6-13 yaş) ile yaptığı çalışmada hastaların %18'i arkadaşlarının tutumlarının olumsuz olduğunu belirtmişlerdir (26). Bu konuda öğrencilere bilgi vermek için toplantılar yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ






Araştırmamızdaki diyabetli öğrencilerin okulda diyabet yönetiminde bazı sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir. İnsülin uygulaması ve kan şekeri ölçümü için yardıma gereksinimi olan öğrencilerin bu yardımı ebeveynlerinden almak zorunda kalmaları aileler açısından sorun oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçlar, diyabeti olan çocukların okulda; insülinini uygulayacağı, kan şekerini ölçeceği özel bir ortama ve sağlık durumunu gözetecek ve acil durumlarda müdahale edecek sağlık çalışanına gereksinimi olduğunu göstermektedir. Öğretmenlerin T1DM ve yönetimi konusunda bilgi düzeylerinin artırılmasının T1DM'li çocukların okuldaki diyabet kontrolüne katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

4. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care* 2021; 44 (1):180-99.
5. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. *Türk Pediatri Arşivi* 2011; 46 (11): 79-81.
6. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, Schatz D. Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2018; 41 (9): 2026-44.
7. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L... & Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2005; 28 (1): 186-212.
8. Glaab LA, Brown R & Daneman D. School attendance in children with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005; 22 (4): 421-6.
9. Särnblad S, Berg L, Detlofsson I, Jönsson Å & Forsander G. Diabetes management in Swedish schools: a national survey of attitudes of parents, children, and diabetes teams. *Pediatric diabetes* 2014; 15 (8): 550-6.
10. Driscoll KA, Volkening LK, Haro H, Ocean G, Wang Y, Jackson CC,...&Siminerio LM. Are children with type 1 diabetes safe at school? Examining parent perceptions. *Pediatric diabetes* 2015; 16 (8): 613-20.
11. Jackson CC, Albanese-O'Neill A, Butler KL, Chiang JL, Deeb LC, Hathaway K,... &Siminerio LM. Diabetes care in the school setting: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2015; 38 (10): 1958-63.
12. Lange K, Jackson C & Deeb L. Diabetes care in schools—the disturbing facts. *Pediatric diabetes* 2009; 10(13): 28-36.
13. American Diabetes Association. Diabetes care in the school and daycare setting. *Diabetes care* 2010; 33 (1): 70-4.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Helen Jones H, Berard LD, MacNeill G, Whitham D, Yu C. *Can J Diabetes*. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S26-30. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.015. Epub 2013 Mar 26.
15. American Diabetes Association; Diabetes Care in the School and Day Care Setting. *Diabetes Care* 2012; 35 (1): 76–80.
16. Hatun Ş, Mutlu GY, Gökçe T, Avcı Ö, Yardım N, Aycan Z & Darendeliler F. Care and Support of Children with Type 1 Diabetes at School: The Turkish Experience. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2021; 13 (4): 370-4.
17. Tarı S & Kitiş Y. Tip 1 Diyabetli Çocukların Okulda Diyabet Yönetimiyle İlgili Yaşadıkları Güçlükler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016; 32 (2): 44-60.
18. Haliloglu B, Akesen E, Atay Z, Guran T, Bereket A & Turan S. Diabetes related problems and diabetic controls among the school children with type 1 diabetes mellitus living in Istanbul. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 27-8.
19. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye halk sağlığı kurumu. 2. Basım: Ekim 2014, Ankara.
20. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M & Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes care* 1997; 20 (1): 22-5.
21. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA & Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic medicine* 2013; 30 (9): 1126-31.
22. Pate T, Klemenčič S, Battelino T & Bratina N. Fear of hypoglycemia, anxiety, and subjective well-being in parents of children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Health Psychology* 2019; 24 (2): 209-18.
23. Bratina N, Forsander G, Annan F, Wysocki T, Pierce J, Calliari LE,. &Acerini CL. Management and support of children and adolescents with type 1 diabetes in school. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 287-301.
24. Gökçe T, Sakarya S, Muradoğlu S, Mutlu GY, Can E, Cemhan K,... & Hatun Ş. An evaluation of the knowledge and attitudes of school staff related to diabetes care at school: The 10th year of the "diabetes program at school" in Turkey. *Pediatric Diabetes* 2021; 22 (2): 233-40.
25. Miculis CP, Mascarenhas LP, Boguszewski M&Campos WD. Physical activity in children with type 1 diabetes. *Jornal de pediatria* 2010; 86 (4): 271-8.
26. Amillategui B, Mora E, Calle JR & Giralt P. Special needs of children with type 1 diabetes at primary school: perceptions from parents, children, and teachers. *Pediatric diabetes* 2009; 10 (1): 67-73.

Effects of Covid-19 pandemic on algology practice: single-center clinical study results

Covid-19 Pandemisinin algoloji pratiğine etkileri: Tek merkezli klinik çalışma sonuçları

Burcu Özalp Horsanalı¹  Hüsnü Yılmaz²  Kazım Koray Özgül³ 
Meltem Uyar⁴  Can Eyigör⁴ 

¹ İzmir Bakircay University Cigli Training and Research Hospital, Department of Algology, İzmir, Türkiye

² İzmir Democracy University Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital, Department of Algology, İzmir, Türkiye

³ Ege University, Department of Anaesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

⁴ Ege University, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Department of Algology, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: During the Covid-19 pandemic, the number of patients examined in the outpatient clinic of many health institutions was limited and some changes were made in the treatment protocols. Regional Anesthesia and Pain Associations also recommended steroid administration and opioid use restriction, especially in chronic pain. In our study, we aimed to evaluate the clinical diagnosis of the patients who applied to our clinic with complaints of pain, the treatments they received, and whether our approach to chronic pain was by the guidelines during the Covid-19 pandemic period.

Material and Methods: Demographic data, clinical diagnoses, interventional procedures, and medical treatments given to the patients who applied to the Ege University Faculty of Medicine, Algology Department outpatient clinic between March 2020 and May 2021 were evaluated statistically by retrospective analysis.

Results: The mean age of 444 patients included in the study was 56.8±15.9 years. It was found that 29 (6.5%) of the patients applied for acute pain and 415 patients (93.5%) for chronic pain. While the number of patients who received only pharmacological treatment was 230 (51.8%), it was determined that 199 (44.8%) patients received both pharmacological treatment and interventional procedure, and 15 (3.3%) patients received only interventional procedure. When the patients were investigated in terms of pharmacological treatment, we observed that 229 (57.1%) patients received only paracetamol treatment, 99 (24.6%) patients received only non-steroidal anti-inflammatory (NSAI) drug therapy, and 73 (18.2%) patients received both paracetamol and NSAI therapy. It was determined that 243 (96.8%) of the patients who received medical treatment received weak opioids, 3 (1.3%) patients received strong opioids, and 5 (1.9%) patients received both weak and strong combined opioid treatment. Steroid injection was observed in only 16.3% of 214 patients who underwent interventional procedures.

Conclusion: It was observed that chronic pain patients were in the majority during the pandemic period and the use of strong opioids and steroid injections were minimized in these patients. Since it may cause changes in immune responses, applications that will pose the least risk in pain patients should be chosen during the pandemic period.

Keywords: Covid-19 pandemic, chronic pain, opioids, steroids.

Corresponding author: Burcu Özalp Horsanalı
İzmir Bakircay University Cigli Training and Research
Hospital, Department of Algology, İzmir, Türkiye
E-mail: burcuhorsanalı@hotmail.com

Application date: 25.03.2022

Accepted: 09.08.2022

ÖZ

Amaç: Covid-19 pandemisi sırasında birçok sağlık kuruluşunda poliklinikte bakılan hasta sayıları kısıtlanmış ve tedavi protokollerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Rejyonel Anestezi ve Ağrı dernekleri de özellikle kronik ağrıda steroid uygulamasının ve opioid kullanımının kısıtlanmasını önermişlerdir. Çalışmamızda, Covid-19 döneminde, kliniğimize ağrı şikâyeti ile başvuran hastaların klinik tanılarını, aldıkları tedavileri ve kronik ağrıdaki yaklaşımımızın rehberlere uygun olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020- Mayıs 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı polikliniğine ağrı şikâyeti ile başvuran hastaların demografik verileri, klinik tanıları, uygulanan girişimsel işlemler ve verilen medikal tedaviler retrospektif incelenerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 444 hastanın yaş ortalaması $56,8 \pm 15,9$ olarak belirlendi. Hastaların 29'unun (%6,5%) akut ağrı, 415'nin ise (%93,5) kronik ağrı nedeniyle başvurduğu saptandı. Sadece farmakolojik tedavi alan hasta sayısı 230 (%51,8) iken, 199 (%44,8) hastaya hem farmakolojik tedavi hem de girişimsel işlem uygulandığı, 15 (%3,3) hastaya ise sadece girişimsel işlem uygulandığı belirlendi. Farmakolojik tedavi alan hastaların 229 (%57,1)'unun sadece parasetamol tedavisi; 99 (%24,6)'unun sadece non-steroid antiinflatuar (NSAI) ilaç tedavisi, 73 (%18,2)'ünün ise hem parasetamol hem de NSAI tedavisi aldığı saptandı. Medikal tedavi uygulanan hastaların 243 (%96,8)'ünün zayıf opioid, 3 (%1,3)'ünün güçlü opioid, 5 (%1,9)'ünün ise hem zayıf hem de güçlü kombine opioid tedavi aldığı belirlendi. Girişimsel işlem uygulanan toplam 214 hastanın ise %16,3'üne steroid enjeksiyonu uygulandığı görüldü.

Sonuç: Pandemi döneminde kronik ağrı hastalarının çoğunlukta olduğu ve bu hastalarda güçlü opioidlerin kullanımının ve steroid enjeksiyonlarının en aza indirildiği görüldü. İmmün yanıtlarda değişikliklere yol açabileceğinden pandemi döneminde ağrı hastalarında en az risk oluşturacak uygulamaların seçilmesi gerekir.

Anahtar Sözcükler: Covid-19 pandemisi, kronik ağrı, opioidler, steroidler.

INTRODUCTION

Pneumonia due to the newly identified SARS-CoV-2 agent, which was seen in Wuhan, China in December 2019, was defined as Coronavirus disease 2019 (Covid-19) (1,2). In January 2020, the World Health Organization (WHO) declared a new type of Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic due to increasing cases (3). During the pandemic period, there were distributions in many health services, except for Covid-19, due to reducing the infection exposure of patients and health care providers and using resources most efficiently and most of the patients could not be provided with these services (4).

Pain is a clinical condition that has a high incidence and seriously affects the quality of life of the people it affects (5,6). Especially, chronic pain is a multidimensional experience that seriously compromises the quality of life and limits work, sleep patterns, and social contact with family and friends (7, 8). Chronic pain may cause changes in the immune response for many reasons and chronic pain patients may be more susceptible to Covid-19 infection because they are usually elderly with multiple comorbidities (4).

To reduce viral spread during the Covid-19 pandemic, the use of remote treatment has been made mandatory, except in emergencies (9). However, when considering emergency and semi-emergency patients, any delay in required treatment has the risk of causing significant morbidity in patients (4). In chronic pain patients, discontinuation of treatment services may cause loss of work power, anxiety, depression, and disruptions in opioid treatment (10, 11). For this reason, in the guide published by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and the European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA), conditions that are algological considered urgent and semi-emergency are defined, and some arrangements have been made the treatment of chronic pain considering the applications deemed necessary for the treatment of Covid-19 and the interaction between drugs used (4).

In this study, we aimed to investigate the general characteristics, diagnosis, and treatments of patients who applied to the pain outpatient clinic during the Covid-19 pandemic period, and the reflections of the restrictions on the use of

steroids and opioids in chronic pain in line with the recommendations published by the associations (ASRA, ESRA) during the pandemic period.

MATERIALS and METHODS

After obtaining approval from the Ege University ethics committee (ethics committee approval number: 21-5.1T/57, date:2.6.2021), the study was carried out the patients who applied to Ege University Faculty of Medicine, Algology Department outpatient clinic with complaints of pain between March 2020 and May 2021. The patient files in the hospital registry system were scanned and their information was recorded retrospectively. Demographic data such as age, height, weight, and gender of the patients included in the study, clinical diagnoses, pain types (nociceptive/neuropathic/mixed), cancer or non-cancer characteristic of pain, medical treatments (non-opioid/opioid/adjuvant), interventional pain procedures (facet median nerve blockage / radiofrequency applications, dorsal root ganglion radiofrequency application, trigger point injection, intra-articular injection, epicondylitis/bursitis injections, greater occipital nerve (GON) block, sympathetic blockages, infraorbital/supraorbital/mental block) were recorded.

All data were evaluated using the SPSS 26.0 (IBM, Chicago, USA) statistical package program. In descriptive statistical data, arithmetic means, and standard deviation values were given for continuous variables, and median and percentage values were given for categorical variables.

RESULTS

A total of 444 patients were included in this study and the mean age of the patients was 56.8 ± 15.9 years. While 271 (61%) patients were female, 173 (39%) patients were male. Although 148 (33.3%) patients were regularly followed up, 296 (66.7%) patients were newly diagnosed. We treated 67 (15.1%) patients due to cancer-related reasons and 377 (84.9%) patients due to non-cancer pain reasons. We revealed that the interventional pain procedure was applied to 172 (80.3%) patients who were classified as emergency or semi-urgent according to the ASRA and ESRA classification.

We observed acute pain in 29 (6.5%) patients and chronic pain in 415 (93.5%) patients who applied to the pain outpatient clinic. We revealed

nociceptive pain in 178 (40.1%) patients, neuropathic pain in 132 (29.7%) patients, and mixed pain in 134 (30.2%) patients. The mean VAS score of all patients was calculated as 7.23 ± 1.24 points.

While the number of patients who received only pharmacological treatment was 230 (51.8%), it was determined that 199 (44.8%) patients received both pharmacological treatment and interventional pain procedure, and 15 (3.3%) patients received only interventional procedure. When the patients receiving non-opioid treatment were examined; it was observed that 229 (57.1%) patients received paracetamol treatment; 99 (24.6%) patients received NSAID treatment, and 73 (18.2%) patients received both paracetamol and NSAID treatment. If the patients receiving opioid treatment are examined; we observed a total of 251 (58.5%) patients received opioid treatment. Among these patients who received opioid treatment; 243 (96.8%) patients received weak opioid therapy, 3 (1.3%) patients received strong opioid therapy, and 5 (1.9%) patients received both weak and strong opioid combined therapy. It was found that a strong opioid drug was preferred in 1.86% of all patients who received pharmacological treatment.

We observed that 214 (48.2%) patients were treated with an algological interventional procedure (15 patients received only interventional procedures). Patient distribution who underwent algological interventional procedures was summarized in Figure-1. We found that steroid injections were applied to 16.3% of all interventional pain procedures. Of these, a total of 35 patients; 18 (47.3%) were epidural steroid injections due to disc herniation, and 17 (44.7%) were intra-articular steroid injections.

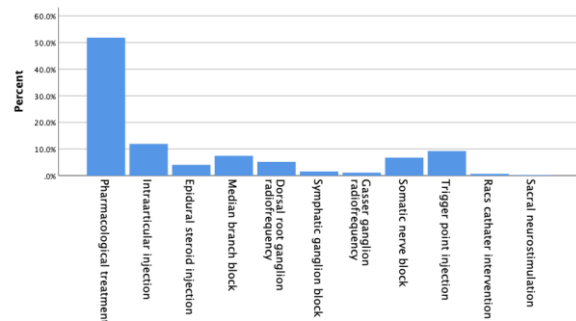


Figure-1. Distribution of algologic procedures.

DISCUSSION

In this study, we evaluated the patients who were referred to our outpatient clinic after telemedicine application during the Covid-19 pandemic, in line with ASRA and ESRA recommendations, and found that interventional pain procedures were applied to most of the patients classified as emergency or semi-urgent. In addition, we determined that most of the patients were chronic pain patients and steroid injection and strong opioid use decreased in these patients.

In several studies, it has been reported that the use of paracetamol and NSAID could cause late diagnosis, decrease the severity of the disease, and therefore life-threatening complications and even death by suppressing the symptoms of Covid-19 (12). Therefore, paracetamol administration was recommended alone in the first period of the pandemic. However, it was reported that there was no obstacle to the safe use of paracetamol and NSAID drugs in Covid-19 cases in studies conducted in the later stages of the pandemic (13, 14). In our study, it was found that the number of patients who received paracetamol treatment in this period was higher than the patients who received both paracetamol and NSAID treatment. We also questioned the symptoms of Covid-19 in patients who were planned for paracetamol and NSAID treatment, and limited the duration of use.

It was recommended to limit the use of opioid drugs during the covid-19 pandemic, as opioids are considered to cause immunosuppression (15). In an animal study on rats, it was shown that morphine acts through the dopamine D1 receptors in the nucleus, increasing the release of neuropeptide-Y in this way and reducing the cytotoxic effects of natural killer cells (NK) in the spleen (16). In another study, it was reported that high-dose and long-term opioid treatment increased the risk of immunosuppression, however, it could also cause different side effects depending on the type of opioid used. It has been reported that fentanyl and morphine are the opioids that cause the most immunosuppression, while buprenorphine is the least immunosuppressive. Tramadol, a weakly effective opioid, has been reported to have no immunosuppressive activity (17). In studies on codeine, it has been reported that although it has an immunosuppressive effect, it does not increase the risk of pneumonia when used for less than 90 days (18, 19). Covid-19 patients

taking opioids may be more susceptible to respiratory depression and fentanyl absorption could increase due to high fever, particularly during transdermal fentanyl administration (4, 20). A study was carried out investigating the opioid treatment due to cancer pain in a pain clinic before the Covid-19 pandemic was reported that 57.6% of the patients diagnosed with various cancer were using weak opioid drugs and 22.8% of them were strong opioid group drugs (21). In our study, although weak opioid usage was similar to this study, strong opioid usage rates were extremely low due to complying with the recommendation of the ASRA and ESRA. We preferred to use weak opioids as the first choice in patients for whom we consider opioid treatment during the Covid-19 pandemic. As a requirement of stepped pain treatment, opioid drugs are used for pain that cannot be controlled with non-opioid drugs. However, the use of weak opioids (tramadol, codeine) was primarily preferred in our clinic, either to minimize side effects such as respiratory depression and immunosuppression which were important during the pandemic or to provide stepwise pain treatment. Strong opioid treatment (morphine, oxycodone, and fentanyl) was also given to a limited number of patients who did not respond to weak opioid treatment, considering the profit/loss ratio.

For physicians dealing with pain, the interaction between pain medications and the immune system needs to be considered during the Covid-19 pandemic. Various challenges arise in terms of the risks associated with both inadequate treatment and inappropriate treatment. Untreated chronic pain can affect the immune system, causing immunosuppression in some patients (22). In addition, the relationship between chronic pain, comorbid diseases, and advanced age can increase the risk of infection or mortality when considering the Covid-19 disease (23, 24). Pain treatments can also endanger the immune system, especially with the use of steroids. Oral or injected steroids can cause secondary adrenal insufficiency which alters the immune response (25). Studies have shown that intra-articular corticosteroid injection can also increase the risk of infection. For this reason, it is recommended that steroid injections should be performed by evaluating the benefit/harm ratio during the pandemic period and low doses should be applied for high-risk patients (4, 26). Arici et al, reported that steroid treatment was administered

to 40.6% of the patients who applied to the algology clinic before the Covid-19 pandemic period. It was determined that 22.4% of these patients who received steroids were intra-articular and 18.2% were epidural steroid injections (27). In our study, it was found that only 16.3% of the patients who underwent all intervention procedures were injected with steroids. These procedures, which were administered only as epidural steroid injections for disc herniation and intra-articular steroid injections for joint pain, were resistant to pharmacological treatment and progressed with functional limitation.

There are some limiting factors associated with our study. As a result of the continuation of treatment primarily with telemedicine, some patients who first received opioid treatment for chronic pain caused by cancer, did not apply later to the outpatient clinic. We think that this factor may have affected our opioid preference results partially, in outpatient clinic data. Another limiting factor of our study is that although the patients were questioned in terms of Covid-19 pneumonia

symptoms before the outpatient clinic application and the interventional procedure, data on whether the risk of catching Covid-19 pneumonia increased after treatment could not be reached due to the limitation of follow-up. Therefore, the relationship between the treatments given for pain and Covid-19 pneumonia could not be evaluated.

CONCLUSION

It was observed that the patients who applied to our clinic during the pandemic period were mostly chronic pain patients, and the use of strong opioids and steroid injections was minimized in these patients in line with the recommendations of the ASRA, ESRA, and Turkish Society of Algology. It was concluded that the applications that will pose the least risk during the pandemic period should be selected for chronic pain patients who may experience changes in immune responses.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-62.
2. Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Boëlle P-Y, Poletto C, Colizza V. Novel coronavirus (2019-nCoV) early-stage importation risk to Europe, January 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25 (4): 2000057.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020; 91 (1): 157-60.
4. Shanthanna H, Cohen SP, Strand N, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, et al. Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic. A Joint Statement by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and the European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). <https://www.asra.com/guidelines-articles/original-articles/covid-19-resources/covid-19-resources/legacy-blog-posts/2020/03/27/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-covid-19-pandemic> 2020.
5. Vowles KE, Pielech M, Edwards KA, McEntee ML, Bailey RW. A comparative meta-analysis of unidisciplinary psychology and interdisciplinary treatment outcomes following Acceptance and Commitment Therapy for adults with chronic pain. *J Pain* 2020; 21 (5-6): 529-45.
6. Mills SE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (2): e273-e83.
7. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015; 156 (6): 1003-7.
8. Jean-Toussaint R, Tian Y, Chaudhuri AD, Haughey NJ, Sacan A, Ajit SK. Proteome characterization of small extracellular vesicles from spared nerve injury model of neuropathic pain. *J Proteomics*. 2020; 211: 103540.
9. Mao B, Liu Y, Chai Y-H, Jin X-Y, Lu H-W, Yang J-W, et al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. *Lancet Digit Health*. 2020; 2 (6): e323-e30.
10. Yao M, Lei Y, Li P, Ye Q, Liu Y, Li X, et al. Shared sensitivity to physical pain and social evaluation. *J Pain* 2020; 21 (5-6): 677-88.

11. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162 (4): 276-86.
12. Ragni E, Mangiavini L, Viganò M, Brini AT, Peretti GM, Banfi G, et al. Management of Osteoarthritis During the COVID-19 Pandemic. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (4): 719-29.
13. Pergolizzi JV, Varrassi G, Magnusson P, LeQuang JA, Paladini A, Taylor R, et al. COVID-19 and NSAIDs: a narrative review of knowns and unknowns. *Pain Ther* 2020; 9: 353-8.
14. FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science*. 2020; 367 (6485): 1434.
15. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system—friend or foe. *Br journal Pharmacol*. 2018; 175 (14): 2717-25.
16. Saurer TB, Carrigan KA, Ijames SG, Lysle DT. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell. *J Neuroimmunol*. 2006; 173 (1-2): 3-11.
17. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front Immunol* 2019; 10: 2914.
18. Wright EA, Katz JN, Abrams S, Solomon DH, Losina E. Trends in prescription of opioids from 2003–2009 in persons with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2014; 66 (10): 1489-95.
19. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Von Korff M, et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (10): 1899-907.
20. Deer T, Sayed D, Pope JE, Chakravarthy KV, Petersen E, Moeschler SM, et al. Emergence from the coronavirus disease 2019 pandemic and the care of chronic pain: guidance for the interventionalist. *Anesth Analg* 2020; 131 (2): 387-94.
21. Kurşun YZ, Yıldız F, Kaymaz Ö, Önal SA. Ağrılı kanser hastalarının tedavisinde analjezik basamak tedavisinin yeri. *AĞRI*. 2015;27(1):26-34.
22. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6 (7): 521-32.
23. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012; 345: e6341.
24. Smith D, Wilkie R, Uthman O, Jordan JL, McBeth J. Chronic pain and mortality: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9 (6): e99048.
25. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative steroid management: approaches based on current evidence. *Anesthesiology*. 2017; 127 (1): 166-72.
26. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (7): 749-56.
27. Arici T, Uzuner B. Algoloji kliniğine başvuran hastaların tanı ve tedavilerinin değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2020; 12 (2): 159-64.

Primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: maternal and neonatal outcomes

Gebelikte primer otoimmün trombositopeni: maternal ve fetal sonuçlar

Hüseyin Ekici¹  Fırat Ökmen²  Didem Gül Sarıtaş³  Metehan İmamoğlu⁴ 
Turnagül Eker³  Ahmet Mete Ergenoğlu³ 

¹ Sivas Numune Hospital, Sivas, Türkiye

² Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital, Izmir, Türkiye

³ Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Bridgeport Hospital / Yale New Haven Health, Bridgeport, CT, United States

ABSTRACT

Aim: To evaluate clinical characteristics, maternal and neonatal outcomes among pregnant women with primary autoimmune thrombocytopenia (ITP).

Materials and methods: All pregnant women with ITP who had undergone antenatal follow-up and delivery at the Department of Obstetrics and Gynecology at a referral center, between 2011 and 2021, were retrospectively investigated. Patients were evaluated in three groups according to antenatal treatment modality.

Results: 42 pregnant women with ITP were included in the study. A total of 29 (%69) pregnant women had been diagnosed with ITP before pregnancy and 13(%31) were diagnosed during pregnancy. 17 (%41) pregnant women did not receive any antenatal treatment, and 25 (%59) pregnant women received treatment. Postpartum haemorrhage (%50) was reported more frequently in the steroids+IVIG group. A total of 42 pregnancies, 43 babies (one twin pregnancy, 41 singletons) were liveborn. Three neonates (%7) had thrombocytopenia and one of them had intracranial haemorrhage.

Conclusions: In pregnancies complicated with ITP, the platelet count is moderately or severely low, which can have adverse maternal and neonatal outcomes. Postpartum haemorrhage is a significant cause of maternal morbidity in cases with ITP. Therefore, pregnant women with ITP should be delivered in facilities that can adequately manage postpartum haemorrhage.

Keywords: Primary autoimmune thrombocytopenia, neonatal thrombocytopenia, pregnancy, antenatal treatment.

ÖZ

Amaç: Primer otoimmün trombositopenili (ITP) gebelerde klinik özellikler, maternal ve yenidoğan sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 2011 ve 2021 yılları arasında referans bir merkezde, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde antenatal takip ve doğumları gerçekleştirilen tüm ITP' li gebe kadınlar retrospektif olarak incelendi. Hastalar antenatal tedavi modalitelerine göre üç grupta değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya ITP' li 42 gebe kadın dahil edildi. Gebe kadınların 29' u (%69) gebelik öncesi, 13' ü (%31) gebelik sırasında ITP tanısı aldı. Gebe kadınların 17' si (%41) antenatal dönemde tedavi almaz iken, 25' i (%59) antenatal tedavi aldı.

Corresponding author: Fırat Ökmen
Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital, Izmir,
Türkiye
E-mail: fokmen@gmail.com
Application date: 26.06.2022 Accepted: 11.08.2022

Postpartum hemoraji steroid+İVİG grubunda daha sık görüldü (%50). 42 gebelikten 43 (bir ikiz gebelik, 41 tekil gebelik) canlı doğum gerçekleşti. Üç yenidoğanda (%7) trombositopeni görülürken, bunlardan birinde intrakranial kanama izlendi.

Sonuç: ITP ile komplike gebeliklerde platelet sayısı orta veya ciddi derecede düşüktür, olumsuz maternal ve neonatal sonuçlara neden olabilir. İTP' li olgularda postpartum hemoraji önemli bir maternal morbidite nedenidir. Bu nedenle İTP 'li gebeler, postpartum hemorajiyi etkin bir şekilde yöneten merkezlerde doğurtulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Primer otoimmün trombositopeni, neonatal trombositopeni, gebelik, antenatal tedavi.

INTRODUCTION

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease that develops due to autoantibodies formed against platelet membrane glycoproteins shortening the life expectancy of platelets and is progressing with thrombocytopenia (1). Immune thrombocytopenia is ten times more common in pregnant women than in the general population, with 1 to 3 cases per 10,000 (2, 3). It is known that pregnancy affects the course of autoimmune diseases. The disease may recur in patients who have previously been treated for ITP, the platelet count in patients with chronic ITP may drop even further, or the initial attack may occur in any trimester of pregnancy (4).

Even though most individuals with ITP are asymptomatic, the risk of maternal haemorrhage necessitates close follow-up and treatment throughout pregnancy. Rather than normalizing platelet values, the main goal of treatment is to achieve a safe platelet range that will prevent major bleeding and maternal and fetal complications (5). In these cases, platelet-specific IgG antibodies may also cause neonatal thrombocytopenia by crossing the placenta, increasing the risk of neonatal intracranial haemorrhage during delivery (6). Maternal mortality due to ITP has been reported to be <1%, and neonatal mortality has been reported to be 1.5% with close follow-up and treatment of patients with ITP during pregnancy (7). The number of studies in the literature that examine maternal and neonatal outcomes of pregnant women with ITP, determine their treatment needs, and provide information about delivery time and mode is limited.

In our study, we aimed to evaluate the obstetric, maternal, and neonatal outcomes achieved with current treatment strategies by collecting the data of pregnant women with ITP retrospectively in a single center.

MATERIALS and METHODS

The data of pregnant women and neonates with ITP who had antenatal follow-up and delivery at the Department of Obstetrics and Gynecology in Ege University School of Medicine Hospital, between 2011 and 2021 were retrospectively analyzed in the study group. This study was approved by the Local Ethics Committee of the Ege University School of Medicine (22-6T/45-09.06.2022).

The cases were initially identified by a computerized search for the diagnosis of "Primary autoimmune thrombocytopenia" (International Classification of Diseases 10th Revision, Codes D69.3), and subsequently, all cases were selected during pregnancy. Gestational thrombocytopenia, preeclampsia, haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome (HELLP), acute fatty liver in pregnancy, systemic lupus erythematosus (SLE), cytomegalovirus (CMV), hepatitis C, human immunodeficiency virus (HIV), thrombocytopenia secondary to drug use and other hereditary thrombocytopenias were excluded from the study.

Information about the demographic characteristics, age, parity, diagnosis time, pre-pregnancy platelet count, first-trimester platelet count, platelet count at delivery, the cord blood platelet count, treatment during pregnancy, need for blood transfusion, route of delivery, delivery week, birth weight, Apgar scores, the indication for cesarean section, type of anesthesia, obstetric, maternal and fetal complications were obtained from the antenatal follow-up files of the patients.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25.0 was used for the statistical analysis. Descriptive statistics were presented. The numerical variables were given in mean, standard deviation, or median (min-max). The categorical variables were given in numbers and

percentages. The statistical and multivariate analysis could not be performed due to the nature of the study and a small number of critical outcomes.

RESULTS

42 patients with ITP during pregnancy were identified during the study period. ITP was detected in almost two-thirds of the patients before pregnancy. While 6 of the cases had a history of splenectomy before pregnancy, none of the patients required splenectomy during the pregnancy. Demographic data and obstetric characteristics of the patients are shown in Table-1 in detail.

Although most cases of ITP are asymptomatic, 59% of patients (n: 25/42) received prophylactic treatment during the antenatal period to avoid major haemorrhage and achieve the target platelet count at birth. Antenatal treatment typically consisted of three different protocols: steroids (40%), IVIG (20%), steroids+IVIG (40%). Maternal complications that may occur due to ITP during pregnancy were evaluated in detail in Table-2, according to the treatment protocols. The classic definition of postpartum haemorrhage (PPH) is an estimated blood loss of >500 mL in vaginal delivery and >1000 mL in the cesarean section within the first 24 hours following delivery (8). Using these criteria the rate of PPH in this cohort is 33% (n: 14/42). The group receiving steroids+IVIG treatment had the highest PPH rate of 50% when evaluated according to treatment protocols. The median platelet count at delivery for women with PPH was $62 \times 10^9/L$. No patients required a hysterectomy due to PPH, and there was no maternal mortality. The postpartum haematoma was observed only in two patients. In one case, a 90*75 mm perineal haematoma occurred on the right lateral wall of the vagina after vaginal delivery, which was treated with haematoma evacuation, suture, and platelet transfusion. In the other case, cesarean section wound haematoma was detected and follow-up was sufficient.

The preterm birth rate was 19%, and no decision was made regarding iatrogenic preterm birth (induced by severe ITP). The causes of preterm birth were obstetric (50%), fetal (37.5%) and maternal (12.5%), respectively. 19 of the cases (45.3%) had undergone vaginal delivery; 23(54.7%) cesarean section. Due to the risk of neonatal intracranial haemorrhage, operative vaginal deliveries such as forceps or vacuum were avoided. The decision for the cesarean section is made on the fetal, maternal, and obstetric indications. (26% fetal, 17% maternal, 57% obstetric, respectively). The neuraxial blockade was not applied in vaginal deliveries. 69.6% of cesarean deliveries were performed with general anesthesia and 26% with spinal anesthesia. The mean platelet value in patients who performed neuraxial blockade was $114 \pm 37 \times 10^9/L$.

A total of 42 pregnancies, 43 babies (one twin pregnancy, 41 singletons) were liveborn. Thrombocytopenia was observed in three of the infants in the neonatal period. There was only one case of neonatal intracranial haemorrhage (ICH). The case with ICH was delivered cesarean section at the 38th gestational week with the indication of acute fetal distress. This case did not receive antenatal treatment during pregnancy, and the maternal platelet count was $79 \times 10^9/L$, the umbilical cord platelet count was $18 \times 10^9/L$, and the Apgar score was 7/8 at the time of delivery. The baby was followed up in the neonatal intensive care unit and received immunoglobulin infusion and platelet transfusion in the first 24 hours. Twenty-four hours later, cranial ultrasonography revealed echogenic lesions in the left parieto-occipital region, with computer tomography confirming the haemorrhagic nature of the lesions. The baby was discharged after the platelet count was increased to $85 \times 10^9/L$ on the 14th day of life. There were no cases of neonatal deaths. Neonatal outcomes were evaluated in detail in Table-3 according to treatment protocols.

Table-1. Demographic and clinical characteristics of the patients.

Parameters	Results
Maternal age, years	28±5.4 (18-39)
Parity n (%)	
Nulliparous	20 (%47.6)
Parous	22 (%52.4)
Age at ITP diagnosis, years	23±6.1 (15-34)
Date of diagnosis ITP *, n%	
Before pregnancy	29 (%69)
During pregnancy	13 (%31)
Platelet count	
Prior to pregnancy ×10 ⁹ /L	102±58 (8-246)
at first trimester ×10 ⁹ /L	80±52 (5-201)
at delivery ×10 ⁹ /L	99±20 (5-164)
Mode of delivery	
Cesarean section, n%	23 (54.7)
Vaginal delivery, n%	19 (45.3)
GA at delivery (weeks)	38± 1.5 (34-40)
Term delivery, n%	34 (%81)
Preterm delivery, n%	8 (%19)
Birthweight, g	3178±563 (2170-4410)
Anesthesia for cesarean section	
General, n%	16 (%69,6)
Spinal, n%	6 (%26)
Not known, n%	1 (4.4)

Data are given as mean ± SD. The range is given in parentheses

ITP: Primer immün trombositopeni, GA: Gestational age

Table-2. Maternal outcomes with ITP in pregnancy.

Parameter	No treatment (n=17)	Steroids (n=10)	IVIG (n=5)	Steroids + IVIG (n=10)	Total (n=42)
GA at delivery	38 (34-40)	38 (35-39)	39 (37-40)	38 (35-40)	38 (34-40)
Mode of delivery					
Cesarean section, n%	13 (%76.4)	3 (%30)	2 (%40)	5 (%50)	23 (%54.7)
Vaginal delivery, n%	4 (%23.6)	7 (%70)	3 (%60)	5 (%50)	19 (%45.3)
Perineal haematoma, n%	0	0	0	1 (%10)	1 (%2.4)
Cesarean section wound haematoma, n%	0	0	0	1 (%10)	1 (%2.4)
Postpartum haemorrhage, n%	4 (%23.5)	3 (%30)	2 (%40)	5 (%50)	14 (%33.3)
Need of transfusion with packed red cell and/or platelet, n%	4 (%23.5)	4 (%40)	1 (%20)	5 (%50)	14 (%33.3)
Hysterectomy for PPH, n%	0	0	0	0	0
Death, n(%)	0	0	0	0	0

Data are given as mean ± SD. The range is given in parentheses

GA: Gestational age, PPH: Postpartum haemorrhage

Table-3. Neonatal outcomes with ITP in pregnancy.

Parameter	No treatment (n=17)	Steroids (n=10)	IVIg (n=5)	Steroids	Total (n=42)
				+ IVIg (n=10)	
Birthweight, g	3077±614 (2270-4410)	3314±622 (2400-4280)	3262±186 (3130-3560)	3174±572 (2285-4100)	3178±563 (2170-4410)
Apgar scores (5 minutes)	9± 0.8 (7-10)	9.1± 0.9 (8-10)	9.2± 0.8 (8-10)	9.1± 0.9 (8-10)	9.1±0.8 (7-10)
Cord platelet count ×10 ⁹ /L	209±94 (18-345) 15 (%88)	228±48 (142-280) 6 (%60)	204±112 (81-320)	201±134 (34-329)	211±92 (18-345)
Recorded	2 (%12)	4 (%40)	4 (%80)	5 (%50)	30 (%71.4)
Not taken/no result			1 (%20)	5 (%50)	12 (%28.6)
Neonatal thrombocytopenia within first week, n%					
Yes	2 (%11.8)	0	0	1 (%10)	3 (%7.1)
No	12 (%70.6)	7 (%70)	3 (%60)	6 (%60)	28 (%66.7)
Unknown/not recorded	3 (%17.6)	3 (%30)	2 (%40)	3 (%30)	11 (%26.2)
Admissions to NICU, n%	4 (%23.5)	1 (%10)	1 (%20)	2 (%20)	8 (%19)
Intracranial haemorrhage, n%	1 (%6)	0	0	0	1 (%2.3)
Death	0	0	0	0	0

Data are given as mean ± SD. The range is given in parentheses

GA: Gestational age, NICU: Neonatal intensive care unit

DISCUSSION

Thrombocytopenia is a common hematological disorder with a prevalence of 7% to 12% of all pregnant women. Only 1% to 4% of women with thrombocytopenia are caused by primary autoimmune thrombocytopenia (7, 9, 10). Unlike gestational thrombocytopenia, ITP causes a moderately or severely low platelet count, which can be devastating for the mother, fetus, and neonate. For this reason, pregnant women with ITP should be managed by a multidisciplinary team that includes a hematologist, perinatologist, neonatologist, and anesthesiologist in a health facility where neonatal and adult intensive care conditions are provided.

According to earlier studies, almost half of ITP was detected for the first time during pregnancy in women of reproductive age; in our study, this rate was 31% (2, 11). The management varies depending on the trimester in which ITP is diagnosed or the presence of symptoms (such as epistaxis, bruising, bleeding, petechial haemorrhages). In general, patients with mild to moderate thrombocytopenia ($50-149 \times 10^9/L$) without symptoms do not require treatment, whereas patients with values below $50 \times 10^9/L$ require treatment (12). In our study, 59% of the

patients received treatment during the antenatal period. However, in the study of Webert et al, this rate was reported as 31% (13). We may be over-treating asymptomatic patients.

In the first-line treatment at ITP, steroids are the first drugs of choice. IVIg treatment is recommended if first-line treatment fails to produce a response within 4-14 days or if a clinically urgent platelet response is necessary. If there is no response to steroids or IVIg, steroids+IVIg combination therapy or splenectomy is usually the next step (1, 14, 15). In our study, the treatments used during the antenatal period received a response, and splenectomy was not required during pregnancy. However, platelet transfusion is required in some cases. These cases are; those with clinical symptoms (specifically abruption or other spontaneous bleeding), a reduction in the platelet count below $10 \times 10^9/L$, or those with platelet count less than $50 \times 10^9/L$ and requiring a surgical procedure (15). Platelet transfusion was required in 33% of our patients, with the largest requirement in the group receiving steroids+IVIg combined therapy.

ITP has been associated with higher rates of preterm birth, particularly when diagnosed before

pregnancy. Preterm birth was recorded at 8.5% in the cohort defined by Wyszynski et al., whereas it was reported at 11.2% in the subgroup diagnosed with ITP before pregnancy (16). In our study, the rate of preterm delivery was 19%, and 20.6% in those diagnosed with ITP before pregnancy. Vaginal delivery is the safest option for both mother and fetus in pregnant women with ITP, according to the American College of Obstetricians and Gynaecologists' recommendations. The decision for cesarean delivery is taken within routine obstetric indications (14). Cesarean section was the dominant type of delivery in our study, with a rate of 54.7%. However, this rate was reported as 25% in the multicentre study of Loustau et al (17). We believe this high rate was related to the increasing number of cesarean sections in our country. Instrumental deliveries such as vacuum or forceps should be avoided because there is a risk of intracranial haemorrhage secondary to neonatal thrombocytopenia in infants born to mothers with ITP. Therefore, vacuum or forceps was not applied in vaginal deliveries in our study. Although the minimum platelet count required for safe neuraxial anesthesia is not known, most anesthesiologists consider platelet counts above $80 \times 10^9/L$ to be sufficient for neuraxial anesthesia (18). In our study, neuraxial anesthesia was used in 26% of cesarean deliveries, and the mean platelet count in the patients who underwent the procedure was $114 \times 10^9/L$.

Postpartum haemorrhage is observed at a higher rate in cases with ITP and is among the leading causes of maternal morbidity. PPH was identified in 33% of our cases, with the prevalence being highest in the group that received combined steroids+IVIG therapy. In a national cohort study by Care et al., the rate of PPH in pregnant women with ITP was reported as 52% (2).

References

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12; 113 (11): 2386-93.
2. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirovic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG* 2018; 125: 604-12.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010; 85 (3): 174-80.
4. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North AM*. 2009; 23: 1299-316.

The incidence of adverse fetal and neonatal outcomes, including intrauterine fetal loss and congenital anomalies, increases in pregnancies with ITP (16). The immunoglobulin G antibodies pass the placenta and cause platelet destruction in the fetus and neonate. Neonatal thrombocytopenia occurs in 8.9% to 14.7% of pregnant women with ITP (19). Although IVIG and steroids can cross the placenta, it has been shown that antenatal treatment does not reduce neonatal thrombocytopenia (20). In our study, the rate of neonatal thrombocytopenia was 7.1%, which is similar to the literature. On the other hand, intracranial haemorrhage is seen in 1.5% of infants born to mothers, with ITP (19, 21). Neonatal death was not recorded in our study, ICH was only seen in a newborn born to a mother with ITP who did not receive antenatal therapy and was discharged on the 14th day of life.

The small sample size, the retrospective nature of the study and insufficient neonatal data due to the postnatal follow-up of some newborns in different facilities were all limitations of our study.

CONCLUSION



ITP in pregnancy is a hematological disorder that poses a significant concern for both obstetricians and patients. Pregnancies with ITP generally have a favorable outcome with proper antenatal treatment and follow-up. Vaginal delivery appears to be safe for both mother and fetus, and cesarean delivery should be reserved for the usual obstetric indications. Since pregnant women with ITP have a significant risk of postpartum haemorrhage, these patients should be managed by a multidisciplinary team in facilities with intensive care and well-equipped blood centers.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

5. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2010: 397-402.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010; 115:168-86.
7. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-6.
8. WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage Geneva: Dept. of Reproductive Health and Research, WHO, 2012. ISBN: 978 92 4 154850 2.
9. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000; 95 (1): 29-33.
10. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How to treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2012; 121: 38–47.
11. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, Ali R, Güneş AM, Baytan B, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, Özçelik T, Günay U, Tunali A, Kimya Y, Cengiz C. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol.* 2010; 30: 38-44.
12. Mundkur, Anjali, KP Murali Krishnan Nambiar, Lavanya Rai. "Low platelet counts in pregnancy: an alarm signal for abruption!." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 7.3 (2018): 1191-96.
13. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003 15;4306-11.
14. ACOG Practice Bulletin No. 207: thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: e181–e193.
15. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015 Feb 3; 162 (3): 205-13.
16. Wyszynski DF, Carman WJ, Cantor AB, Graham JM Jr, Kunz LH, Slavotinek AM, et al. Pregnancy and Birth Outcomes among Women with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Pregnancy.* 2016; 2016: 8297407.
17. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, Bailly L, Khellaf M, Touboul C, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol.* 2014; 166: 929-35.
18. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal hematoma following neuraxial anesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2010; 148: 15–25.
19. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: mechanisms and management. *Transfus Med Rev.* 2018; 32: 225–9.
20. Kaplan, C., Daffos, F., Forestier, F., Tertian, G., Catherine, N., Pons, J. C., et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet*, 1990; 336: 979–82.
21. Ferreira IJMCF, Sousa F, Vasco EM, Areia ALFA, Moura JPAS, Carda J, Ribeiro L. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag - A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Oct; 47 (8): 405-8.

Hastanede yatan hastaların sağlık hizmetlerinde el hijyeni bilgilerinin değerlendirilmesi

Assessment of knowledge of hand hygiene in health care settings among hospitalized patients

Hacer Deniz Özkaya¹  Aslı Suner²  Çağrı Büke³⁻⁴ 

¹ Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Taksim Acıbadem Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son zamanlarda, el hijyenine uyumu artırmak üzere yapılan çalışmaların arasında en dikkat çekici girişimlerden biri, hastanede yatan hastaların bilgi düzeyi ve farkındalığını artırmaktır. Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan yetişkin hastaların, sağlık hizmetleri sunumu esnasındaki el hijyeni uygulamalarına ilişkin bazal bilgi ve farkındalık düzeylerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hastanede yatan yetişkin hastalar, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) el hijyeni kılavuzuna göre hazırlanmış olan bilgileri ve hastalara ait demografik verileri içeren toplam 24 sorudan oluşan bir anket ile değerlendirildi.

Bulgular: Bir Üniversite Hastanesi ile Sağlık Bakanlığı'na bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan yetişkin 344 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %51,7'si (n=165) erkek ve %63,8'i (n=206) ortaokul veya daha düşük eğitim düzeyine sahipti. Eğitim durumları göz önüne alındığında; hastaya dokunmadan önce ve sonra, temiz/aseptik prosedürlerden önce, vücut sıvısına maruz kaldıktan sonra ve hasta çevresine dokunduktan sonra (p>0,05) el hijyenine duyulan ihtiyaç farkındalığı açısından bir fark bulunmadı. El hijyeni ihtiyacının farkındalığı, hastaların bakımında kullanılan tıbbi malzeme ve gereçlerle temastan sonra (%94,2'ye karşı %86,7, p=0,036) ve hasta çevresi ile temas sonrası (%96,1'e karşı %89,1, p=0,020), kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olarak saptandı.

Sonuç: Hastaların el hijyeni konusunda bilgi eksikliklerinin bulunduğu, bu nedenle eğitilmelerinin sağlık çalışanlarında uyumu artıracak uyarı sisteminin oluşmasına katkı sağlayacağı düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: El hijyeni, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların kontrolü, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar, hasta eğitimi.

ABSTRACT

Aim: Recently, one of the most remarkable initiatives among the studies carried out to increase compliance with hand hygiene is to increase the level of knowledge and awareness of hospitalized patients. The aim of this study is to assess the baseline knowledge and awareness levels of hospitalized adult patients regarding hand hygiene practices during healthcare delivery.

Materials and Methods: Hospitalized patients were evaluated by a questionnaire consisting of total 24 questions regarding demographics and knowledge, according to the World Health Organization (WHO) guidelines on hand hygiene in health care settings.

Results: A total of 344 patients, 55.8% (n=192) from a university medical center, and 44.2% (n=152) from the Ministry of Health Training and Research Hospital were admitted. Of the patients 51.7% (n=165) were male, and 63.8% (n=206) had a secondary school or lower level of education.

Sorumlu yazar: Hacer Deniz Özkaya
Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: dnzozkaya@gmail.com
Başvuru tarihi: 10.05.2022 Kabul tarihi: 19.08.2022

Given the educational status, no difference was found regarding the awareness of the need for hand hygiene; before and after touching a patient, before clean/aseptic procedures, after body fluid exposure and after touching patient surroundings ($p>0.05$). The awareness of the need for hand hygiene was expressed at a higher rate by females than males after contact with medical equipment and supplies using in the care of patients (94.2% vs 86.7%, $p=0.036$), and after contact with patients' surroundings (96.1% vs 89.1%, $p=0.020$).

Conclusion: *It was thought that the patients had a lack of knowledge about hand hygiene, so their training would contribute to the formation of a warning system that would increase compliance in healthcare professionals.*

Keywords: *Hand hygiene, control of health care associated infections, health care associated infections, patient education.*

22-26 Mart 2017 tarihlerinde yapılan XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar (SHİE'ler), dünya çapında ciddi sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Bu enfeksiyonlar, yüksek morbidite, mortalite ve ek maliyet yükü ile hastanede yatan hastalarda gelişen ciddi komplikasyonlardan biridir (1-3). SHİE'leri kontrol altına alan stratejiler arasında el hijyeni önemli bir rol oynamaktadır. Sağlık hizmetinde çalışanların (SHÇ'lerin) elleri, nozokomiyal enfeksiyonların aktarılmasında en etkili yoldur. Bu nedenle el hijyeni, nozokomiyal enfeksiyonların kontrolünde önemli rol oynamaktadır (4). El hijyenine uyum ile hastane enfeksiyonlarında %30-50 arasında azalma olduğu bilinmektedir (5). Bununla birlikte, birçok çalışma, SHÇ'lerin el hijyenine uyum oranının düşük olduğunu göstermektedir (6, 7).

SHİE'lerin kontrolü, sağlık hizmeti ortamlarında önemli bir kalite göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sağlık hizmetlerinin sunulduğu merkezlerde el hijyenine uyumu artırmak ve SHİE oranlarını azaltmak amacıyla önemli çaba harcanmaktadır.

El hijyenine uyumu artırmayı hedefleyen stratejiler arasında SHÇ'lerin el hijyeni konusundaki eğitimi hasta bakımı açısından en önemli adımdır. Ancak, bu konudaki tüm çalışmalara rağmen küresel olarak bilgiden çok, tutum ve davranış eksikliğinden dolayı el hijyeni uyumu istenilen düzeye henüz ulaşamamıştır (5-7). Bu nedenle, DSÖ tarafından el hijyenine uyumu artırmak amacıyla çeşitli stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır (8).

Son zamanlarda, bu konuda, arasında en dikkat çekici girişimlerden biri de hastanede yatan hastaların bilgi düzeyi ve farkındalığını artırmaktır. Bu da hastaların gerektiğinde

SHÇ'lere hatırlatma yapmalarını sağlayacak bir geri bildirim sistemine yol açacaktır (9-13).

Hastanede yatan hastalar arasında el hijyeni bilgisi ve farkındalığına ve bunların SHÇ'ler üzerindeki tutum ve davranışlar üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, hastaların sağlık hizmeti ortamlarında genel el hijyeni bilgilerini ölçen çalışmaları içermektedir (14). Oysaki araştırıldığı kadarıyla, hastaların sağlık hizmeti ortamlarında uyulması gereken el hijyeni uygulamaları konusundaki bazal bilgi ve farkındalık düzeylerini tespit etmeye yönelik çalışma bulunamamıştır. Bu da hastaların bazal bilgi düzeylerine göre rasyonel eğitim hedeflerinin belirlenmesi ve eğitim programlarının şekillenmesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan ve el hijyeni konusunda eğitim verilmemiş olan yetişkin hastaların, sağlık hizmetleri sırasındaki el hijyeni uygulamalarına ilişkin bazal bilgi ve farkındalık düzeyini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel iki merkezli çalışma, Ağustos 2016 ile Aralık 2016 tarihleri arasında 2000 yataklı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi ile 517 yataklı Sağlık Bakanlığı'na bağlı Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (ÇEAH) gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı hastaneler, lokasyonları bakımından buldukları ilin iki farklı bölgesini temsil eden İzmir'in en büyük hastanelerinden ikisidir. Hastanelerin toplam yatak kapasitesi, çalışmaya alınacak hasta sayısını karşılayacak kadar yeterli olarak hesaplanmıştır.

Katılımcılar

Çalışma, her iki hastanenin enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kardiyoloji, nöroloji, dermatoloji, dahiliye, genel cerrahi, göz cerrahisi, kalp-damar cerrahisi, kulak-burun-boğaz cerrahisi, beyin cerrahisi, üroloji, ortopedi, kadın hastalıkları ve doğum bölümleri dahil olmak üzere tüm klinik servislerinde yatan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çocuk hastalıkları ve psikiyatri kliniği, yoğun bakım üniteleri, poliklinikler, ameliyathaneler, izolasyon servisleri ve acil servisler çalışma dışı bırakıldı.

Her iki hastane için rastgele bir örnekleme yöntemiyle cerrahi ve dahili klinik servislerinde yatan 18 yaşından büyük yetişkin hastalar çalışmaya alındı. Basit rastgele örnekleme yönteminin en büyük örneklem büyüklüğü formülüne göre, $p=q=0,5$ ve hata tahmini sınırı $=0,05$ değerleri ile toplam 400 örneklem büyüklüğü elde edildi. Uygun olan tüm hastalara, çalışmaya gönüllü olarak katılabilecekleri bildirildi. Son olarak, Ağustos 2016 ile Aralık 2016 tarihleri arasında yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam veren ve gönüllü olarak katılmayı kabul eden (yanıt oranı:%86) ve hastanede yatan 344 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Aile üyeleri ve ziyaretçiler çalışma dışında tutuldu. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmanın başlangıcından önce 16-5,1/49 referans numarası ile 10 Mayıs 2016 tarihinde çalışma onayı alındı.

Anket

Hastalarla yapılan görüşmelerde el hijyeni ile ilgili, DSÖ yönergelerine uygun olarak hazırlanmış olan 18 soru ve ayrıca hastaların demografik özelliklerinin sorgulandığı 6 sorudan oluşan toplam 24 soruluk anket kullanıldı (Anket formu Ek olarak eklenmiştir).

Soruların hazırlanmasında, hastaya dokunmadan önce, temiz/aseptik prosedürlerden önce, vücut sıvısına maruz kalma/riskten sonra, bir hastaya dokunduktan sonra ve hasta çevresine dokunduktan sonra olmak üzere, SHÇ'lerin ellerini temizlemesi için DSÖ tarafından önerilen "Beş El Hijyeni Endikasyonu" esas alındı (15). Oluşturulan ankete ilişkin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,854 olarak bulundu ve uygulanan anketin yüksek derecede güvenilir olduğu belirlendi. On sekiz sorunun tümü için verilen yanıtlar; 1:kesinlikle katılmıyorum, 2:katılmıyorum, 3:kararsız, 4:katılmıyorum ve

5:kesinlikle katılıyorum, olacak şekilde 5'li Likert Ölçek türünde tasarlandı. Hastaların verdiği yanıtlar belirli ifadelerde yoğunlaşabileceğinden, bulguların daha kolay yorumlanabilmesi için, Likert Ölçek 1, 2 ve 3 yanıtları "katılmıyorum" ve Likert Ölçek 4 ve 5 yanıtları ise "katılıyorum" adı altında yeniden gruplandırıldı.

Anket soruları, her iki hastanede, anket dili olan Türkçeyi okuyup yazabilen, araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ve 18 yaş üzerindeki bilinçli hastalara, araştırmacılar tarafından, enfeksiyon kontrol hemşireleri eşliğinde uygulandı. Çalışma esnasında, anket soruları içinde geçen tıbbi kelimeleri hastaların anlaması amacıyla çalışma ekibi tarafından gerekli açıklamalarda bulunuldu. Daha önce, katılımcılara anket içeriğinin herhangi bir invaziv tedaviyi içermeyeceği veya mahremiyeti ihlal etmeyeceği konusunda bilgi verildi. Anket uygulanmadan önce çalışmaya dahil olan tüm hastalardan onam formu alındı.

Anket uygulaması sırasında hastaların görüşlerine herhangi bir müdahalede ya da onları yönlendirecek bir girişimde bulunulmadı. Çalışmada, anket sorularına rasyonel cevap veremeyecek durumda klinik bulgulara sahip olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değişkenler frekans tabloları aracılığıyla incelendi ve hasta yaşı, hastanede kalış süresi gibi sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Tüm sürekli değişkenler Shapiro-Wilk normallik testi ile normallik varsayımı için test edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Ki-kare testi kullanıldı. Hastaların yattığı kurumlar ve klinikler arasındaki sürekli değişkenler için farklılıkları belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi uygulandı. Hastanenin rastgele etkisi ile çok düzeyli ikili lojistik regresyon yöntemi, her bir hastanın yanıt durumuyla ilişkili (katılıyorum/katılmıyorum) tek değişkenli hasta demografiklerini değerlendirmek için kullanıldı ve ardından istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerle son model olarak çoklu lojistik regresyon yöntemi uygulandı. Tüm grup karşılaştırmalarında anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 yazılımında yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada, EÜTF'den %55,8 (n=192), ÇEAH'den %44,2 (n=152) olmak üzere toplam 344 yatan hastaya ait değişkenler incelendi. Araştırmada hastaların %51,7'si (n=165) erkekti ve %63,8'i (n=206) ortaokul veya daha alt düzeyde eğitim almıştı. Toplam 120 hasta (%34,9) cerrahi, 224 hasta (%65,1) dahiliye kliniklerinde yatmakta idi. Hastaların ortanca yaşı 60,00 (min:18-maks:96) yıl ve ortanca hastanede kalış süresi 5,00 (min:0-maks:85) gündü.

Kurumlara göre hastaların demografik özellikleri incelendiğinde cinsiyetleri (p=0,502) ve yatmakta oldukları klinikler (p=0,909) bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Bununla birlikte, kurumlar ve eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (p<0,001). ÇEAH'de orta ve alt eğitim düzeyini tamamlayan hasta sayısı (n=111) (%53,9) iken, EÜTF'de ise lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip hasta sayısı (n=85) (%72,6) daha fazlaydı (Tablo-1). İki hastane arasında, hastaların eğitim düzeyleri ile ilgili anlamlı bir fark olmasına karşın, el hijyeni farkındalığı konusunda hasta görüşleri bakımından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-2).

Hastaların yaşları ve hastanede kalış süreleri klinik servislere göre incelendiğinde, hastanede yatan hastalarda cerrahi ve dahili servisler arasında da farklılıklar olduğu görüldü (Tablo-3).

Cerrahi kliniklerde yatan hastaların ortanca yaşı dahili kliniklerdeki hastalardan daha düşüktü [56,50 (min:18-maks:96)-61,00 (min:19-maks:95)] (p=0,047).

Hastaların cerrahi ve dahili kliniklerde yatış süreleri karşılaştırıldığında, her iki hastane için anlamlı bulundu. Cerrahi kliniklerde bulunan hastaların ortanca kalış süresi, dahili kliniklere göre daha kısaydı (p<0,001) (Tablo-3).

Cerrahi ve dahiliye kliniğinde yatan hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında, aralarındaki farklılıklar anlamlıydı (p<0,001). Cerrahi kliniklerde yatmakta olan erkek hastalar %64,9 (n=74) iken, dahiliye kliniklerinde %44,4 (n=91) idi (Tablo-4).

Cinsiyetler açısından hastaların sorulara verdikleri yanıtlar incelendiğinde; eldiven giymeden önce (p=0,005) ve çıkardıktan sonra (p=0,020), hasta dosyası, tansiyon aleti, ateş ölçer ve hasta bakımı için kullanılan tıbbi alet ve gereçler (p=0,036) ile hasta yatağı, çarşaf, masa, sandalye, dolap vb. hasta çevresindeki yüzeylere temas ettikten sonra (p=0,020) el hijyeni farkındalığının, kadın hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Erkek hastalara oranla, daha fazla kadın hasta (%97,4'e karşı %90,9, p=0,017) el hijyeninde antimikrobiyal sabun ve suyla el yıkamanın en etkili yöntem olduğunu belirtti.

Tablo-1. Kurumlara göre hasta bilgilerine ilişkin frekans ve yüzde değerleri.

Değişken	Düze yi	Kurum	Frekans	Yüzde (%)	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	EÜTF	81	52,6	0,502
		ÇEAH	73	47,4	
	Erkek	EÜTF	93	56,4	
		ÇEAH	72	43,6	
Yattığı Klinik	Cerrahi	EÜTF	66	55,0	0,909
		ÇEAH	54	45,0	
	Dahili	EÜTF	126	56,3	
		ÇEAH	98	43,8	
Eğitim Düzeyi	Okuryazar değil+İlkokul+Ortaokul	EÜTF	95	46,1	<0,001*
		ÇEAH	111	53,9	
	Lise ve üstü	EÜTF	85	72,6	
		ÇEAH	32	27,4	

*p<0,05 ise gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo-2. Eğitim düzeyine göre hastaların sorulara verdiği yanıtlar.

Sorular	+	-	E	D	N	İ	L	L	E	E	U	D	U
1. Sağlık çalışanı gün içinde çalışmaya (hasta bakımına) başlamadan önce el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		6 (2,9)								200 (97,1)		
	L+Y		0 (0,0)								117 (100,0)		
2. Sağlık çalışanı hastaya; el sıkma, ateş, nabız, tansiyon ölçümü, hastayı taşıma vb. işlemler sırasında el ile temas etmeden önce el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		10 (4,9)								196 (95,1)		0,777
	L+Y		4 (3,4)								113 (96,6)		
3. Sağlık çalışanı hastaya; el sıkma, ateş, nabız, tansiyon ölçümü, hastayı taşıma vb. işlemler sırasında el ile temas etmeden sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		20 (9,7)								186 (90,3)		0,419
	L+Y		8 (6,8)								109 (93,2)		
4. Sağlık çalışanı hastanın; vücut sıvıları, ağız içi, burun gibi ıslak yüzeyleri ve bütünlüğü bozulmuş derisine, yarasına vb. el ile teması öncesi el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		5 (2,4)								201 (97,6)		1,000
	L+Y		2 (1,7)								115 (98,3)		
5. Sağlık çalışanı hasta bakımı sırasında aynı hastada bir işlemden başka bir işleme geçerken (ör. tansiyon ölçtükten sonra damar yolundan ilacını verme işlemi) el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		15 (7,3)								191 (92,7)		0,076
	L+Y		16 (13,7)								101 (86,3)		
6. Sağlık çalışanı idrar sondası (üriner kateter), damar yolu açma (periferal venöz kateter), nazogastrik sonda takma vb. her tür invazif girişimden önce el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		4 (1,9)								202 (98,1)		1,000
	L+Y		2 (1,7)								115 (98,3)		
7. Sağlık çalışanı eline eldiveni giymeden önce el hijyeni gereklidir	OYD+I+O		26 (12,6)								180 (87,4)		0,078
	L+Y		24 (20,5)								93 (79,5)		
8. Sağlık çalışanı ilaçları hazırlarken öncesinde el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		6 (2,9)								200 (97,1)		0,238
	L+Y		7 (6,0)								110 (94,0)		
9. Sağlık çalışanı kirli elleriyle kendi ağzına, yüzüne, burnuna dokunmadan önce el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		5 (2,4)								201 (97,6)		0,129
	L+Y		7 (6,0)								110 (94,0)		
10. Sağlık çalışanı hastaya; el sıkma, ateş, nabız, tansiyon ölçümü, hastayı taşıma vb. işlemler sırasında el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		6 (2,9)								200 (97,1)		0,752
	L+Y		4 (3,4)								113 (96,6)		
11. Sağlık çalışanı hastanın; vücut sıvıları, ağız içi, burun gibi ıslak yüzeyleri ve bütünlüğü bozulmuş derisine, yarasına vb. el ile temas sonrası el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		4 (1,9)								202 (98,1)		0,657
	L+Y		1 (0,9)								116 (99,1)		
12. Sağlık çalışanı kan ya da kan içeren her türlü vücut sıvısı (Beyin omurilik sıvısı, periton, plevra, perikard, amniyon, abse, dışkı, solunum sekresyonu) ile kontamine (kiri) olan herhangi bir alet veya objeye el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		5 (2,4)								201 (97,6)		0,423
	L+Y		1 (0,9)								116 (99,1)		
13. Sağlık çalışanı hasta için kullanılan; hasta dosyası, nabız ölçer, tansiyon aleti, ateş ölçer vb. ile el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		16 (7,8)								190 (92,2)		0,169
	L+Y		15 (12,8)								102 (87,2)		
14. Sağlık çalışanı hasta çevresinde bulunan; hasta yatağı, çarşafı, masa, sandalye, dolap vb. yüzeylerle el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		15 (7,3)								191 (92,7)		1,000
	L+Y		9 (7,7)								108 (92,3)		
15. Sağlık çalışanı idrar sondası (üriner kateter), damar yolu açma (periferal venöz kateter), nazogastrik sonda takma vb. her tür invazif girişimden sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		4 (1,9)								202 (98,1)		0,301
	L+Y		0 (0,0)								117 (100,0)		
16. Sağlık çalışanı elindeki eldiveni çıkarttıktan sonra el hijyeni gereklidir.	OYD+I+O		20 (9,7)								186 (90,3)		0,849
	L+Y		12 (10,3)								105 (89,7)		
17. El hijyeni için antimikrobiyal sabun ve su ile elleri yıkama hastanede gelişen enfeksiyonları önlemede en etkili yoldur.	OYD+I+O		14 (6,8)								192 (93,2)		0,637
	L+Y		6 (5,1)								111 (94,9)		
18. El hijyeni için el antiseptikleri ile ellerin temizlenmesi hastanede gelişen enfeksiyonları önlemede en etkili yoldur.	OYD+I+O		8 (3,9)								198 (96,1)		0,583
	L+Y		6 (5,1)								111 (94,9)		

*p<0,05 ise gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. OYD=Okur Yazar Değili, İ=İlkokul, O=Ortaokul, L=Lise, Y=Yüksekokul

Tablo-3. Kliniklere göre yaş ve yatış süresi için tanımlayıcı istatistikler.

Değişken	Klinik	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p-değeri
Yaş	Cerrahi	55,86	56,50	17,95	18,0	96,00	0,047*
	Dahili	59,99	61,00	17,63	19,0	95,00	
Yatış Süresi	Cerrahi	5,71	3,00	6,25	0,00	35,00	<0,001*
	Dahili	13,11	6,00	17,08	1,00	85,00	

*p<0,05 ise gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo-4. Kliniklere göre cinsiyet için frekans tablosu.

Klinik	Düzezi	Frekans	Yüzde (%)	p-değeri
Cerrahi	Kadın	40	35,1	<0,001*
	Erkek	74	64,9	
Dahili	Kadın	114	55,6	<0,001*
	Erkek	91	44,4	

*p<0,05 ise gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ayrıca, hastanede bulaşan enfeksiyonları önlemede el hijyeni sağlamak için kadınların %97,4'ü antimikrobiyal sabun ve suyla el yıkamanın, %96,8'i ise el antiseptikleri ile el ovmanın en etkili yöntem olduğu konusunda olumlu görüş bildirdi (Tablo-5).

Hastaların yattığı klinik ile ilgili yanıtları incelendiğinde, el hijyeni farkındalığı konusunda SHÇ'nin hastalarla teması öncesinde (p=0,012) ve sonrasında (p<0,001), aynı hasta üzerinde bir aktiviteden diğerine geçmeden önce (p=0,006), eldiven giymeden önce (p<0,001), ilaç hazırlamadan önce (p=0,007), hasta dosyası, tansiyon aleti, ateş ölçer gibi nesnelere el temasından sonra (p=0,011), hasta yatağı, çarşafı, masa, sandalye, dolap vb. yüzeylerle el ile temas ettikten sonra (p<0,001) el hijyeni farkındalığı açısından dahili kliniklerinde kalan hastalar lehine (p<0,05) anlamlı farklılık saptandı (Tablo-5).

Hastanenin rastgele etkisi ile çok düzeyli ikili lojistik regresyon yöntemi, her bir hastanın yanıt durumuyla ilişkili (katılıyorum/katılmıyorum) tek değişkenli hasta demografiklerini değerlendirmek için kullanıldı ve ardından istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerle son model olarak çoklu lojistik regresyon yöntemi uygulandı. Hangi hasta demografilerinin, o hastanın her soru için verdiği yanıtının (katılıyorum/katılmıyorum) bağımsız öngörüsüyle ilgisini tespit edebilmek için hastanenin rastgele etkisiyle çok düzeyli ikili (multilevel binary) lojistik regresyon modelleri

oluşturuldu (Tablo-6). Tek değişkenli modellerde, 5, 7, 13, 14 ve 16 numaralı sorular için, cinsiyet (referans kategorisi=Erkek) istatistiksel olarak önemli bir öngörücü olarak bulundu (p<0,05). Ayrıca, hastaların bulunduğu klinik

(referans kategorisi=Dahili) her hastanın 3, 5, 7, 13 ve 14 numaralı sorulara verdiği cevapların bağımsız bir öngörücüsüydü. Bununla birlikte, yaş, hastanede kalış süresi ve eğitim, on sekiz sorunun tümü için potansiyel birer öngörücü olarak değerlendirilmedi (p>0,05). İstatistiksel olarak anlamlı değişkenlerin de içinde olduğu son modelleri oluştururken, her iki değişkenin (cinsiyet ve hastaların yattığı klinik); 5, 7, 13 ve 14 numaralı sorular için anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,05). Son modellerde, tek değişken (hastaların yattığı klinik), bu dört soru için anlamlı bir öngörücü olarak saptandı (p<0,05). Dahili ve cerrahi klinikleri karşılaştırıldığında (referans kategorisi=Dahili), cerrahi kliniklerdeki hastaların "aynı hasta üzerinde bir aktiviteden başka bir diğerine geçmeden önce el hijyeni gereklidir" sorusuna 0,381 kat, "bir sağlık çalışanı eldiven takmadan önce el hijyeni gereklidir" sorusuna 0,302 kat, el hijyeninin "tıbbi malzeme ile temas sonrası" ve "hastanın çevresiyle temas etmesinden sonra" gerekli olduğuna ise sırasıyla 0,423 ve 0,237 kat daha az katılım gösterdikleri saptandı.

Tablo-5. Kuruma, cinsiyete ve yattığı kliniğe göre hastaların sorulara verdiği yanıtlar.

Sorular	Kurum n (%)		Cinsiyet n (%)		Yattığı Klinik n (%)		p	K/E	+	-	p	C/D	+	-	p
	Grup	-	+	K	E	+									
1.Sağlık çalışması gün içinde çalışmaya (hasta bakımına) başlamadan önce el hijyeni gereklidir.	EÜTF	3 (1.6)	189 (98.4)	K	0 (0.0)	154 (100.0)	1,000	C	6 (5.0)	114 (95.0)	-	D	0 (0.0)	224 (100.0)	
2.Sağlık çalışması hastaya; el sıkma, ateş, nabız, tansiyon ölçümü, hastayı taşıma vb. işlemler sırasında el ile temas etmeden önce el hijyeni gereklidir.	EÜTF	3 (2.0)	149 (98.0)	E	6 (3.6)	159 (97.4)	0,796	C	10 (6.3)	110 (91.7)	0,174	D	5 (2.2)	97 (8)	
3.Sağlık çalışması hastaya; el sıkma, ateş, nabız, tansiyon ölçümü, hastayı taşıma vb. işlemler sırasında el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	24 (12.5)	188 (87.5)	K	11 (7.1)	143 (92.9)	0,001*	C	19 (15.8)	101 (84.2)	0,430	D	9 (4.0)	96 (0)	
4.Sağlık çalışması hastanın; vücut sıvıları, ağız içi, burun gibi ıslak yüzeyleri ve bütünlüğü bozulmuş derisine, yarasına vb. el ile teması öncesi el hijyeni gereklidir.	EÜTF	3 (1.6)	189 (98.4)	K	3 (1.9)	151 (98.1)	0,704	C	5 (4.2)	115 (95.8)	1,000	D	2 (0.9)	99 (1)	
5.Sağlık çalışması hasta bakımı sırasında aynı hastada bir işlemden başka bir işleme geçerken (ör. tansiyon ölçütikten sonra damar yolundan ilacını verme işlemi) el hijyeni gereklidir.	EÜTF	26 (13.5)	166 (86.5)	K	9 (5.8)	145 (94.2)	0,005*	C	19 (15.8)	101 (84.2)	0,053	D	14 (6.3)	93 (8)	
6.Sağlık çalışması idrar sondası (üriner kateter), damar yolu acma (periferal venöz kateter), nazogastrik sonda takma vb. her tür invazif girişimden önce el hijyeni gereklidir.	EÜTF	5 (2.6)	187 (97.4)	K	1 (0.6)	153 (99.4)	0,471	C	3 (2.5)	117 (97.5)	0,216	D	4 (1.8)	220 (98.2)	
7.Sağlık çalışması eline eldiveni giymeden önce el hijyeni gereklidir.	EÜTF	42 (21.9)	150 (78.1)	E	15 (9.7)	139 (90.3)	<0,001*	C	31 (25.8)	89 (74.2)	0,005*	D	20 (8.9)	91 (1)	
8.Sağlık çalışması ilaçları hazırlarken öncesinde el hijyeni gereklidir.	EÜTF	7 (3.6)	185 (96.4)	K	4 (2.6)	150 (97.4)	0,785	C	10 (6.3)	110 (91.7)	0,174	D	4 (1.8)	220 (98.2)	
9.Sağlık çalışması kirliliği elleriyle kendi ağzına, yüzüne, burnuna dokunmadan önce el hijyeni gereklidir.	EÜTF	8 (4.2)	184 (95.8)	K	3 (1.9)	151 (98.1)	0,560	C	7 (5.8)	113 (94.2)	0,141	D	5 (2.2)	97 (8)	
10.Sağlık çalışması hastaya; el sıkma, ateş, nabız, tansiyon ölçümü, hastayı taşıma vb. işlemler sırasında el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	8 (4.2)	184 (95.8)	K	2 (1.3)	152 (98.7)	0,195	C	5 (4.2)	115 (95.8)	0,106	D	5 (2.2)	97 (8)	
11.Sağlık çalışması hastanın; vücut sıvıları, ağız içi, burun gibi ıslak yüzeyleri ve bütünlüğü bozulmuş derisine, yarasına vb. el ile temas sonrası el hijyeni gereklidir.	EÜTF	2 (1.0)	190 (99.0)	K	2 (1.3)	152 (98.7)	0,658	C	2 (1.7)	118 (98.3)	1,000	D	3 (1.3)	221 (98.7)	
12.Sağlık çalışması kan ya da kan içeren her türlü vücut sıvısı (Beyin omurilik sıvısı, periton, plevra, perikard, amniyon, abse, dışkı, solunum sekresyonu) ile kontamine (kirliliği) olan herhangi bir alet veya objeye el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	3 (1.6)	189 (98.4)	K	2 (1.3)	152 (98.7)	1,000	C	3 (2.5)	117 (97.5)	0,686	D	3 (1.3)	221 (98.7)	
13.Sağlık çalışması hasta için kullanılan; hasta dosyası, nabız ölçer, tansiyon aleti, ateş ölçer vb. ile el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	26 (13.5)	166 (86.5)	K	9 (5.8)	145 (94.2)	0,002*	C	18 (15.0)	102 (85.0)	0,036*	D	14 (6.3)	93 (8)	
14.Sağlık çalışması hasta çevresinde bulunan; hasta yatağı, çarşafı, masa, sandalye, dolap vb. yüzeylerle el ile temas ettikten sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	18 (9.4)	174 (90.6)	K	6 (3.9)	148 (96.1)	0,056	C	17 (14.2)	103 (85.8)	0,020*	D	7 (3.1)	217 (96.9)	
15.Sağlık çalışması idrar sondası (üriner kateter), damar yolu açma (periferal venöz kateter), nazogastrik sonda takma vb. her tür invazif girişimden sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	1 (0.5)	191 (99.5)	K	1 (0.6)	153 (99.4)	0,325	C	3 (2.5)	117 (97.5)	0,624	D	1 (0.4)	223 (99.6)	
16.Sağlık çalışması elindeki eldiveni çıkarttıktan sonra el hijyeni gereklidir.	EÜTF	27 (14.1)	165 (85.9)	K	8 (5.2)	148 (94.8)	0,001*	C	16 (13.3)	104 (86.7)	0,020*	D	17 (7.6)	92 (4)	
17.El hijyeni için antimikrobiyal sabun ve su ile elleri yıkama hastanede gelişen enfeksiyonları önlemede etkili yoldur.	EÜTF	12 (6.3)	180 (93.8)	K	4 (2.6)	150 (97.4)	0,818	C	9 (7.5)	111 (92.5)	0,017*	D	11 (4.9)	95 (1)	
18.El hijyeni için el antiseptikleri ile ellerin temizlenmesi hastanede gelişen enfeksiyonları önlemede etkili yoldur.	EÜTF	7 (3.6)	185 (96.4)	K	5 (3.2)	149 (96.8)	0,597	C	9 (7.5)	111 (92.5)	0,295	D	6 (2.7)	218 (97.3)	

K, Kadın, E, Erkek; C, Cerrahi; D, Dahili; n, frekans; %, yüzde; -, Katiilyorum; +, Katılmıyorum; *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo-6. "Hastanenin (A) tek değişkenli ve (B) çoklu lojistik regresyon modelleri üzerindeki rastgele etkisi ile her hastanın yanıt durumunun (katılıyorum/katılmıyorum) modellenmesi."

S	(A) Tek Değişkenli Model										(B) Son Model										
	Cinsiyet (Ref=E/kek)		Yaş		Hastanede Kalış Süresi		Yatılan Klinik (Ref=Dahili)		Eğitim (Ref=OYD+I+O)		Cinsiyet (Ref=E/kek)		Yaş		Hastanede Kalış Süresi		Yatılan Klinik (Ref=Dahili)		Eğitim (Ref=OYD+I+O)		
	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.
S1	0,331	1,762	0,551-5,826	0,767	1,005	0,973-1,038	0,807	0,995	0,960-1,033	0,165	0,463	0,155-1,376	0,461	1,612	0,452-5,747						
S2	0,342	1,611	0,601-4,320	0,526	1,009	0,982-1,036	0,916	0,998	0,966-1,031	0,088	0,450	0,180-1,127	0,702	0,438-3,401							
S3	0,477	1,344	0,594-3,039	0,426	0,990	0,964-1,016	0,224	1,022	0,987-1,059	<0,001*	0,208	0,089-0,485	0,096	2,112	0,875-5,096						
S4	0,895	1,077	0,354-3,281	0,656	1,007	0,976-1,039	0,932	0,998	0,962-1,036	0,360	0,605	0,206-1,780	0,849	1,120	0,348-3,603						
S5	0,047*	2,303	1,012-5,243	0,308	1,012	0,989-1,034	0,317	0,989	0,969-1,010	0,005*	0,343	0,163-0,719	0,226	0,623	0,289-1,343						
S6	0,518	1,463	0,460-4,657	0,933	1,001	0,969-1,034	0,850	0,996	0,961-1,033	0,844	0,894	0,292-2,737	0,951	1,038	0,318-3,387						
S7	0,008*	2,488	1,275-4,853	0,545	1,006	0,987-1,025	0,304	1,012	0,989-1,036	<0,001*	0,257	0,136-0,487	0,361	0,744	0,394-1,404						
S8	0,342	1,611	0,601-4,320	0,575	1,008	0,980-1,036	0,804	0,996	0,965-1,028	0,068	0,419	0,165-1,067	0,399	0,657	0,247-1,748						
S9	0,338	1,651	0,591-4,616	0,590	0,992	0,964-1,021	0,286	0,985	0,959-1,012	0,310	0,603	0,227-1,605	0,329	0,610	0,226-1,648						
S10	0,335	1,694	0,579-4,958	0,928	1,002	0,965-1,040	0,746	0,995	0,963-1,027	0,588	0,752	0,268-2,114	0,891	0,928	0,319-2,704						
S11	0,887	1,088	0,339-3,493	0,805	0,996	0,963-1,030	0,767	0,995	0,959-1,031	0,929	0,948	0,292-3,075	0,776	1,195	0,348-4,111						
S12	0,757	1,197	0,381-3,756	0,793	0,996	0,963-1,029	0,767	0,995	0,959-1,031	0,749	0,831	0,268-2,582	0,682	1,290	0,380-4,376						
S13	0,034*	2,431	1,070-5,522	0,586	1,007	0,983-1,031	0,535	0,993	0,970-1,016	0,008*	0,363	0,172-0,770	0,483	0,760	0,352-1,641						
S14	0,026*	2,967	1,138-7,737	0,365	1,011	0,987-1,037	0,404	0,990	0,966-1,014	<0,001*	0,191	0,076-0,479	0,793	1,126	0,465-2,724						
S15	0,751	1,214	0,366-4,029	0,687	1,007	0,974-1,041	0,901	0,998	0,960-1,037	0,571	0,715	0,223-2,294	0,619	1,388	0,380-5,072						
S16	0,020*	2,758	1,176-6,466	0,491	1,008	0,986-1,030	0,183	0,986	0,966-1,007	0,079	0,517	0,248-1,080	0,572	1,252	0,573-2,735						
S17	0,085	2,277	0,891-5,817	0,180	1,017	0,992-1,042	0,245	0,986	0,963-1,010	0,468	0,727	0,306-1,724	0,657	1,232	0,490-3,097						
S18	0,437	1,462	0,560-3,819	0,082	1,023	0,997-1,051	0,311	0,987	0,962-1,013	0,175	0,529	0,211-1,329	0,734	0,844	0,317-2,246						

*p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı; S: Soru; GA: Güven Aralığı; OR: Odds Ratio (tahmini risk oranı); Lojistik regresyon son modeli, istatistiksel olarak anlamlı bulunan tüm değişkenler ile oluşturulmuştur.

Tablo-7. "Hastanenin (A) tek değişkenli ve (B) çoklu lojistik regresyon modelleri üzerindeki rastgele etkisi ile her hastanın yanıt durumunun (katılıyorum/katılmıyorum) modellenmesi."

(A) Tek Değişkenli Model															
S	Cinsiyet (Ref=Erkek)			Yaş			Hastanede Kalış Süresi			Yatılan Klinik (Ref=Dahili)			Eğitim (Ref=OYD+i+O)		
	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.
S1	0,331	1,762	0,551-5,826	0,767	1,005	0,973-1,038	0,807	0,995	0,960-1,033	0,165	0,463	0,155-1,376	0,461	1,612	0,452-5,747
S2	0,342	1,611	0,601-4,320	0,526	1,009	0,982-1,036	0,916	0,998	0,966-1,031	0,088	0,450	0,180-1,127	0,702	1,221	0,438-3,401
S3	0,477	1,344	0,594-3,039	0,426	0,990	0,964-1,016	0,224	1,022	0,987-1,059	<0,001*	0,208	0,089-0,485	0,096	2,112	0,875-5,096
S4	0,895	1,077	0,354-3,281	0,656	1,007	0,976-1,039	0,932	0,998	0,962-1,036	0,360	0,605	0,206-1,780	0,849	1,120	0,348-3,603
S5	0,047*	2,303	1,012-5,243	0,308	1,012	0,989-1,034	0,317	0,989	0,969-1,010	0,005*	0,343	0,163-0,719	0,226	0,623	0,289-1,343
S6	0,518	1,463	0,460-4,657	0,933	1,001	0,969-1,034	0,850	0,996	0,961-1,033	0,844	0,894	0,292-2,737	0,951	1,038	0,318-3,387
S7	0,008*	2,488	1,275-4,853	0,545	1,006	0,987-1,025	0,304	1,012	0,989-1,036	<0,001*	0,257	0,136-0,487	0,361	0,744	0,394-1,404
S8	0,342	1,611	0,601-4,320	0,575	1,008	0,980-1,036	0,804	0,996	0,965-1,028	0,068	0,419	0,165-1,067	0,399	0,657	0,247-1,748
S9	0,338	1,651	0,591-4,616	0,590	0,992	0,964-1,021	0,286	0,985	0,959-1,012	0,310	0,603	0,227-1,605	0,329	0,610	0,226-1,648
S10	0,335	1,694	0,579-4,958	0,928	1,002	0,965-1,040	0,746	0,995	0,963-1,027	0,588	0,752	0,268-2,114	0,891	0,928	0,319-2,704
S11	0,887	1,088	0,339-3,493	0,805	0,996	0,963-1,030	0,767	0,995	0,959-1,031	0,929	0,948	0,292-3,075	0,776	1,195	0,348-4,111
S12	0,757	1,197	0,381-3,756	0,793	0,996	0,963-1,029	0,767	0,995	0,959-1,031	0,749	0,831	0,268-2,582	0,682	1,290	0,380-4,376
S13	0,034*	2,431	1,070-5,522	0,586	1,007	0,983-1,031	0,535	0,993	0,970-1,016	0,008*	0,363	0,172-0,770	0,483	0,760	0,352-1,641
S14	0,026*	2,967	1,138-7,737	0,365	1,011	0,987-1,037	0,404	0,990	0,966-1,014	<0,001*	0,191	0,076-0,479	0,793	1,126	0,465-2,724
S15	0,751	1,214	0,366-4,029	0,887	1,007	0,974-1,041	0,901	0,998	0,960-1,037	0,571	0,715	0,223-2,294	0,619	1,388	0,380-5,072
S16	0,020*	2,758	1,176-6,466	0,491	1,008	0,986-1,030	0,183	0,986	0,966-1,007	0,079	0,517	0,248-1,080	0,572	1,252	0,573-2,735
S17	0,085	2,277	0,891-5,817	0,180	1,017	0,992-1,042	0,245	0,986	0,963-1,010	0,468	0,727	0,306-1,724	0,657	1,232	0,490-3,097
S18	0,437	1,462	0,560-3,819	0,082	1,023	0,997-1,051	0,311	0,987	0,962-1,013	0,175	0,529	0,211-1,329	0,734	0,844	0,317-2,246
(B) Son Model															
S	Cinsiyet (Ref=Erkek)			Yaş			Hastanede Kalış Süresi			Yatılan Klinik (Ref=Dahili)			Eğitim (Ref=OYD+i+O)		
	p	OR	95% G.A.	p	OR	95% G.A.	p	OR	95% G.A.	p	OR	95% G.A.	p	OR	95% G.A.
S1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S5	0,155	1,849	0,791-4,321	-	-	-	-	-	-	0,018*	0,381	0,171-0,848	-	-	-
S6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S7	0,072	1,895	0,944-3,803	-	-	-	-	-	-	<0,001*	0,302	0,155-0,588	-	-	-
S8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S13	0,114	1,979	0,849-4,616	-	-	-	-	-	-	0,033*	0,423	0,192-0,931	-	-	-
S14	0,121	2,187	0,813-5,881	-	-	-	-	-	-	0,003*	0,237	0,093-0,607	-	-	-
S15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı; S: Soru; GA: Güven Aralığı; OR: Odds Ratio (tahmini risk oranı); Lojistik regresyon son modeli, istatistiksel olarak anlamlı bulunan tüm değişkenler ile oluşturulmuştur.

TARTIŞMA

SHİE'lerin kontrol edilmesinde önde gelen sorunlardan biri, SHÇ'lerin el hijyenine uyumlarının düşük olmasıdır. Çoğu yoğun bakım ünitelerinde yapılmış 96 çalışmanın incelendiği bir derlemede, SHÇ'ler arasında ortalama el hijyeni uyum oranı %40 olarak bulunmuştur (7). SHÇ'lerde el hijyeni uyumunun artırılmasına yönelik eğitimler, bu konudaki çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır. Ancak, SHÇ'lerin eğitimlerinin yanı sıra, son yıllarda üzerinde durulan bir başka konu ise hastaneye yatan hastaların el hijyeni ve önemi konusundaki bilgilendirilme çalışmalarıdır. Hastaların el hijyeni konusunda bilgi ve farkındalıklarının artırılmasıyla, SHÇ'lerin el hijyenine olan uyumlarının artırılacağı düşünülmektedir. Bu konudaki ilk çalışma McGuckin ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, hastaları el hijyeninin önemi konusunda bilgilendirmenin, SHÇ'lerin el hijyeni uyumunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (13). Hastalar tarafından SHÇ'lere temas etmeden önce ellerini yıkayıp yıkamadıkları sorulduğunda, SHÇ'lerin sabun tüketimi % 34'ten %94'e çıkmış ve SHÇ'de el hijyenine uyum gösterme çabası artmıştır (13).

Ülkemizde bildiğimiz kadarıyla, hastanede yatan hastaların el hijyeni konusunda bilgi ve farkındalık durumlarını ölçen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu araştırma, hastanede yatan hastalarda, DSÖ'nün önerdiği el hijyeni ile ilgili beş duruma ilişkin bilgilerini ve el hijyeni konusundaki farkındalık düzeylerini saptayan ilk çalışmadır.

Hastaların el hijyenine ilişkin görüşleri; cinsiyetleri, yattıkları klinik, yaş, hastanede kalış süresi ve eğitim düzeylerine göre incelenmiştir. Çalışmamızda yaş, eğitim düzeyi ve hastanede kalış süresinin ankette yer alan 18 sorunun tümü için anlamlı bir öngörücü olmadığı sonucuna varılmıştır. Cinsiyet ve yattıkları klinik ile hastaların el hijyenine ilişkin görüşleri arasında ise, anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Hastaların yattıkları kliniklere göre vermiş olduğu yanıtlar değerlendirildiğinde, dahiliye servislerinde yatan hastalar, cerrahi servislerde yatan hastalara göre daha fazla oranda el hijyeni farkındalığı sergilemiştir. Bu durumun, cerrahi servislerde yatan hastaların cerrahlara karşı duyduğu aşırı güvenin bir sonucu olması mümkündür. Bunun dışında, hastaların cerrahi müdahaleyi tedavileri açısından öncelikli girişim olarak görmeleri ve bunların dışındaki

uygulamaları ikinci planda görmeleri etkili olabilir. Ayrıca, el hijyeni gerekliliği açısından dahili servisler lehine saptanan bu istatistiksel farklılık, dahili servislerde takip edilen hastaların çeşitli kronik hastalıkları nedeniyle birden fazla kez hastaneye yatırımları ve bu esnada tıbbi personelin tutum ve davranışlarından kazanılmış bilgiye bağlı olabilir. Bunun dışında farklılık, cerrahi servislere göre dahiliye servislerinde yatan kadın hasta sayısının daha fazla olmasıyla da açıklanabilir.

Kadın hastalar, SHÇ'lerin hastaların bakımında kullanılan tıbbi ekipman ve malzemelerle temasından ve hastaların çevresiyle temas ettikten sonra, erkeklere göre daha fazla oranda el hijyeni ihtiyacının farkında olduklarını ifade etmişlerdir. Aynı şekilde, kadın hastalar eldiven giymeden önce ve çıkardıktan sonra el hijyeninin gerekliliğine erkeklerden daha fazla dikkat çekmişlerdir. Yapılan çalışmalar kadınların erkeklerden daha sık ellerini yıkadıklarını ortaya koymaktadır. Öğrenciler üzerinde yapılan çalışmalarda, el yıkama alışkanlıklarının cinsiyet ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ve kız öğrencilerin erkeklere oranla ellerini daha fazla yıkadıkları belirtilmiştir (16,17). Benzer şekilde; bir üniversite kentinde 3749 kişinin el yıkama alışkanlıkları üzerine yapılan bir çalışmada, el yıkama alışkanlığında önceki yıllara göre artış görülmesine karşın, erkekler arasında halen el yıkama alışkanlığının ideal düzeyde olmadığı saptanmıştır (18). SHÇ'lerde yapılan çalışmalarda da, el hijyenine uyum oranları kadın SHÇ'lerde daha yüksek bulunmaktadır (19-21). Ancak, kadınların erkeklere oranla ellerini daha sık yıkamalarının nedeni tam olarak anlaşılammıştır. Bunun, kadınların ev ortamında erkeklere oranla temizlik, mutfak faaliyetleri gibi güncel işlerde daha fazla zaman geçirmeleri ve aktif olmalarından kaynaklandığı düşünülebilir. Çalışmamızda, daha çok sayıda kadın hasta, el hijyeni için antimikrobiyal sabun ve suyla el yıkamanın, el dezenfektanı kullanımına göre daha etkili olduğu yönünde görüş bildirmiştir. Bu görüşün, kadınların günlük rutin el temizleme yöntemlerinden edinilen alışkanlıklarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Barker A. ve ark. tarafından yakın zamanda yayınlanan bir çalışma hastaların evde el yıkama alışkanlığı ile hastane ortamındaki el hijyeni uygulamalarını tahmin edebileceğini göstermiştir (22).

Hasta, hasta yakınları ve ziyaretçilerle yapılan ve el hijyeni ile ilgili bilgi, tutum ve davranışların

irdelendiği bir çalışmada da, gözle görülen kirlilik ve vücut sıvılarına maruziyet sonrası, ellerin su ve sabunla yıkamanın, alkol bazlı el dezenfektanına göre daha çok tercih edildiği saptanmıştır (14). Ancak Suner ve ark., Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlarının katılımıyla yaptıkları bir çalışmada, hastane kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde alkol bazlı el antiseptikleri ile el ovulmasının etkili el hijyeni seçeneği olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Benzer çalışmalar, alkol bazlı el antiseptikleri ile elde edilen el hijyeninin, bakteriyel kontaminasyonu azaltmada ve el hijyenine olan uyumun iyileştirilmesinde en uygun yol olduğunu ortaya koymaktadır (24-31).

Hastanede yatan hastaların el hijyeninin önemi konusunda eğitilmelerinin, SHÇ'ler arasında el hijyenine uyumlarını artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Hastanede yatan hastaların bu konuya aktif katılımlarının sağlanması DSÖ tarafından da desteklenmektedir. Bu sayede, hastaların SHÇ'leri gerektiği durumlarda uyarması ve onları el yıkamaya davet etmesi, özellikle SHÇ'ler arasında yaygın olan ve alışkanlık haline gelen el yıkama uyum azlığının ortadan kaldırılmasına önemli katkı sunacağı düşünülmektedir.

SHİE'ler ve el hijyeni uygulamaları ile ilgili halkın bilgi ve tutumlarını belirlemek amacıyla rastgele telefon görüşmeleri ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların %94'ü hastane ve çevre temizliğinin son derece önemli olduğunu düşünürken, 5 katılımcıdan 4'ü SHÇ'yi ellerini yıkaması ve dezenfekte etmesi konusunda uyarılmaya istekli olduklarını belirtmişlerdir (32). McGuckin ve ark. tarafından, SHÇ'nin el hijyenine uyumun sağlanmasında hasta katılımını artırmak için hastaların el hijyeni konusundaki bilgilerini artırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Özellikle sormaya teşvik edildiklerinde, hastaların %80-90'ının SHÇ'nin ellerini yıkamasını istediği saptanmıştır (33). Sande-Meijide ve ark. tarafından hastanede yatan 337 hasta ve aileleri ile 196 SHÇ'de el hijyeninin artırılmasına ilişkin tutumlarının irdelendiği bir çalışmada, hastaların ve ailelerinin %49,9'unun SHÇ'lere el hijyenine olan uyumu hatırlatmaya istekli oldukları bildirilmiştir. SHİE'lerin önlenmesinde el hijyenine verilen öneme rağmen, SHÇ'lerin yalnızca %31,6'sının tedaviye başlamadan önce el hijyeninin hatırlatılmasına hemfikir oldukları görülmüştür. Aynı çalışmada yazarlar, hastaların SHÇ'lere el hijyenine uyumları hakkında daha

rahat soru sorabilmeleri için eğitilmeleri ve cesaretlendirilmeleri gerektiğini öne sürmüşlerdir (34). Ancak araştırmalar, hastaların aktif katılımcılar olarak kendi sağlık bakım süreçlerine katılma niyetlerinin belirli faktörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastaların katılımı, mevcut hastalıklarından, komorbiditelerinden, yaşlarından, cinsiyetlerinden, etnik kökenlerinden, sosyo-ekonomik düzeylerinden ve en önemlisi eğitim geçmişlerinden etkilenebilir. İleri yaşın ve hastalık şiddetinin hasta katılımı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, araştırmalar ileri yaşta hastaların genellikle kendi sağlık durumlarından bağımsız olarak karar verme süreciyle daha az ilgilendiklerini göstermektedir (12). El hijyeni uyumu ile ilgili yapılan bir çalışmada hastanede yatan yaşlı hastaların el hijyeni konusunda eğitim aldıklarında bile, uyumlarının daha düşük olduğu ve özellikle SHÇ'lere el hijyenine uymalarını hatırlatmakta güçlük çektikleri saptanmıştır (35). Hastaların sosyo-ekonomik düzeylerinin de hasta katılımını etkilediği ve bu nedenle eğitimin olumlu rol oynayabileceği bildirilmiş, ancak bazı çalışmalar böyle bir korelasyonu gösterememiştir (12).

Çalışmaya katılan hastaların el hijyenine ilişkin görüşleri incelendiğinde, hastalar arasında eğitim düzeylerindeki farklılıklara karşın, bunun el hijyeni konusundaki görüşlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı saptanmıştır. Bu durum, konunun kişisel hijyenden tamamen farklı ve hastane enfeksiyon kontrolü ile ilgili olması nedeniyle, hastanede yatan hastaların el hijyeni hakkında benzer bilgi düzeyine sahip olmaları ile açıklanabilir. Hastanede yatan hastaların kişisel hijyen ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirildiği 2015 yılında ülkemizden yapılan ve hastaların %49,1'inin 21-40 yaş aralığında, %66,1'inin kadın ve eğitim düzeyinin düşük (%65,9) olduğu bir çalışmada; eğitim düzeyi düşük kişilerin tamamına yakınının (%99,6) ancak kirlenince ellerini yıkadığı, eğitim düzeyi arttıkça kişisel hijyen uygulamalarının daha doğru ve etkin yapıldığının görüldüğü bildirilmektedir (36). Bu bulgular kişisel bakımla ilişkili olduğundan, bizim çalışmamızda yer alan sorulardan elde edilen sonuçlarla farklılık göstermektedir. Ankette yer alan soruların, hastane enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik olarak hazırlanması ve hastaların kişisel bakımları ile ilgili olmaması nedeniyle, hastaların hangi eğitim düzeyinde

olursa olsun, bu konudaki bilgi düzeyleri açısından farklılık bulunmaması, hastaneye yatış sonrasında hastaların el hijyeni konusunda bilgilendirme gerekliliğini de ortaya çıkarmaktadır. Genel olarak, hasta katılımının önündeki en büyük engellerden biri, hastaların el hijyeninin önemi konusundaki bilgi eksikliğidir (37). Sonuçlarımız, hastanede yatan hastaların kendi eğitim seviyelerinden bağımsız olarak, el hijyeni konusunda eğitime ihtiyacı olduklarını göstermektedir. Bu durum, hastalar aracılığıyla SHÇ'lerin el hijyenine uyumunu artıracak şekilde onları uyarmaya yönelik politikaların geliştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında hastalara uygulanan anketlerde yer alan soruların bir kısmının tıbbi kelimelerden oluşmasıdır. Her ne kadar bunlar anket uygulayıcılar tarafından hastalara açıklansa da yeterince anlaşılammış ve sorulara doğru yanıt verilememiş olabilir. Bunun dışında, hastaların tedavilerinde herhangi bir olumsuz durumla karşılaşabilecekleri endişesiyle soru yanıtlarının etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Çalışmamızda hastaların ankete katılabilecek ölçüde genel durumlarının iyi olması ve sorulara bilinçli yanıt verebilecek düzeyde bulunmalarına dikkat edilmiştir. Bununla birlikte, anket öncesi hastaların klinik durumları değerlendirilmiş olsa, onların fark edilmeyecek ölçüde konsantrasyon güçlüğü yaşamaları ve bazı hastaların sıkılması sonucu anketi bir an önce bitirme arzuları sonuçları etkilemiş olabilir.

Kaynaklar

1. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1151-8.
2. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, Decruyenaere J, Vogelaers D, Colardyn F, and Vandewoude KH.. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1591-8.
3. Marchetti A, Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ.* 2013; 16: 1399-404.
4. McLaws ML. The relationship between hand hygiene and healthcare-associated infection: it's complicated. *Infect Drug Resistance.* 2015; 8: 7-18.
5. Lucet JC, Rigaud MP, Mentre F, Kassis N, Deblangy C, Andremontx A and Bouvetx E. Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *J Hosp Infect.* 2002; 50: 276-80.
6. Randle J, Clarke M, Stor J. Hand hygiene compliance in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2006;64: 205-9.
7. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC, van Beeck EF. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 283294.

SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, I) Hastaların el hijyeni gerekliliği konusunda genel olarak olumlu görüş bildirdikleri görülmüştür. II) SHÇ'lerin hastaya ve hasta çevresinde bulunan yüzeylere temas öncesi ve sonrasında, hasta bakımı esnasında aynı hasta üzerinde bir işlemde başka bir işleme geçerken, eldivenleri giymeden önce ve çıkardıktan sonra, hasta el hijyeni farkındalığının diğer uygulamalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, deri bütünlüğü bozulmuş olan işlemler öncesi ve sonrasında el hijyeni uygulamasının gerekliliğine daha çok katılım gösterdikleri, ancak deri bütünlüğü bozulmamış olan ve çevre/yüzey temizliği ile ilgili uygulamalar için ise hastane enfeksiyonlarının önlenmesi açısından farkındalıklarının çok fazla olmadığı yorumu yapılabilir. III) Hastalarda el hijyeni için ellerin sabun ve su ile yıkanmasının, el dezenfektanları kullanım alışkanlığından daha fazla olduğu saptanmıştır. IV) Hastaların el hijyeni konusunda bilgi eksikliklerinin bulunduğu, bu nedenle erken dönemde eğitilmelerinin SHÇ'lerde uyumu artıracak uyarı sisteminin oluşmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte bundan sonra planlanabilecek kontrollü ve daha uzun süreli çalışmalar, uygulamanın etkinliğini belirlemek konusunda yol gösterici olacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

8. World Health Organization. A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [Accessed 17.4.2020].
9. Boyce JM. Hand hygiene compliance monitoring: current perspectives from the USA. *J Hosp Infect.* 2008; 70: 2-7.
10. Longtin Y, Farquet N, Gayet-Ageron A, Sax H, Pittet D. Caregivers' perceptions of patients as reminder to improve hand hygiene. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1516-7.
11. Longtin Y, Sax H, Allegranzi B, Hugonnet S, Pittet D. Patients' beliefs and perceptions of their participation to increase healthcare worker compliance with hand hygiene. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 830-9.
12. Longtin Y, Sax H, Leape LL, Sheridan SE, Donaldson L, and Pittet D. Patient Participation: Current knowledge and applicability to patient safety. *Mayo Clin Proc.* 2010;85: 53–62.
13. McGuckin M, Waterman R, Porten L, Bello S, Caruso M, Juzaitis B, Krug E, Mazer S, Ostrawski S. Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control.* 1999; 27: 309-14.
14. Zerlyn LB, Joanna L, Yi LL, JoAnne F, Debbie J B, Catherine M, Tracey S, Jocelyn A. S.Patient, family, and visitor hand hygiene knowledge, attitudes, and practices at pediatric and maternity hospitals: A descriptive study. *Am J of Infect Control.* 2021; 49: 8. 1000-7.
15. World Health Organization, WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge. Clean care is safer care . WHO; 2009.
16. Anderson LJ, Warren CA, Perez E, Louis IR, Phillips S, Wheeler J, Cole M, Misra R. Gender and ethnic differences in hand hygiene practices among college students. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 361-8.
17. Taylor JK, J. Basco R, Zaied A, Ward C. Hand hygiene knowledge of college students. *Clin Lab Sci.* 2010; 23: 89-93.
18. Borchgrevink CP, Cha JM, Kim SH. Hand washing practices in a college town environment. *J Environ Health.* 2013; 75: 18-24.
19. Grayson ML, Stewardson AJ, Russo PL, Ryan KE, Olsen KL, Havers SM, Greig S, Cruickshank M. Effects Of The Australian National Hand Hygiene Initiative After 8 Years On Infection Control Practices, Health-Care Worker Education, And Clinical Outcomes: A Longitudinal Study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov 1 [cited 2019 May 17]; 18 (11): 1269–77.
20. Farhoudi F, Sanaei Dashti A, Hoshangi Davani M, Ghalebi N, Sajadi G, Taghizadeh R. Impact of WHO Hand Hygiene Improvement Program Implementation: A Quasi-Experimental Trial. *Biomed Res Int.* 2016 [cited 2019 May 17]; 2016: 7026169.
21. Alshammari M, Reynolds K, Verhougstraete M, O'Rourke M. Comparison of Perceived and Observed Hand Hygiene Compliance in Healthcare Workers in MERS-CoV Endemic Regions. *Healthcare.* 2018 Oct 7 [cited 2019 May 17]; 6 (4): 122.
22. Barker A, Sethi A, Shulkin E, Caniza R, Zerbel S, and Safdar N. Patient hand hygiene at home predicts their hand hygiene practices in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35: 585 – 8.
23. Suner, A, Oruc OE, Buke C, Ozkaya HD, Kitapcioglu G. Evaluation of infectious diseases and clinical microbiology specialists' preferences for hand hygiene: analysis using the multi-attribute utility theory and the analytic hierarchy process methods. *BMC Medical Informatics and Decision Making.* 2017; 17: 129.
24. Bischoff WE, Reynolds TM, Sessler CN, Edmond MB, Wenzel RP. Handwashing compliance by health care workers: the impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1017–21.
25. Maury E, Alzieu M, Baudel JL, Haram N, Barbut F, Guidet B, Offenstadt G. Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:324–7.
26. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 821-6.
27. Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HIPAC/SHEA/ APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/ APIC/IDSA Hand Hygiene

- Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *Am J Infect Control*. 2002; 30:S1-S46. 12.
28. Cynthia P A. Bacterial Reduction of Hand Contamination: Hand Rubbing with Alcohol-Based Solution or Hand Washing with Soap and Water? *Journal of Health, Medicine and Nursing* www.iiste.org ISSN 2422-8419. An International Peer-reviewed Journal. 2019; Vol.67, 66-71.
29. Therattil PJ, Yueh JH, Kordahi AM, Cherla DV, Lee ES, Granick MS. Randomized Controlled Trial of Antiseptic Hand Hygiene Methods in an Outpatient Surgery Clinic. *Wound*. 2015; 27 (12): 347-53.
30. Zaragoza M, Sallés M, Gomez J, Bayas JM, Trilla A. Handwashing with soap or alcoholic solutions? A randomized clinical trial of its effectiveness. *Am J InfectControl*.1999; 27: 258–61.
31. Lotfinejad N, Peters A, Tartari E, Frankhauser-Rodriguez C, Pires D, Pittet D. Hand hygiene in health care: 20 years of ongoing advances and perspectives. *Lancet*. Volume 21, Issue 8, August 2021, Pages e209-e221.
32. McGuckin M, Waterman R, Shubin A. Consumer attitudes about healthcare-acquired infections and hand hygiene. *Am J Med Qual*. 2006; 21: 342– 6.
33. McGuckin M, Storr J, Longtin Y, Allegranzi B, Pittet D. Patient empowerment and multimodal hand hygiene promotion: a win-win strategy. *Am J Med Qual*. 2011; 26: 10-17.
34. Sande-Meijide M, Lorenzo-Gonzalez M, Mori-Gamarra F, Cortes-Gago I, Gonzalez-Vazquez A, Moure-Rodriguez L, Herranz-Urbasos M. Perceptions and attitudes of patients and health care workers toward patient empowerment in promoting hand hygiene. *Am J Infect Control*. 2019; 47: 45-50.
35. Sauvan V, Registe Rameau Y, Pagani L, Pittet D. Is patient participation useful to improve staff hand hygiene compliance in a geriatric hospital? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2(Suppl 1): P169.
36. Irmak HY. Hastanede yatan hastaların kişisel hijyen ile ilgili bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı: 2015.
37. Katz MG, Jacobson TA, Veledar E, Kripalani S. Patient literacy and question-asking behavior during the medical encounter: a mixed-methods analysis. *J Gen Intern Med*. 2007; 22: 782-6.

Kısa İlaç Anketi'nin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği

Validity and reliability of the Turkish version of the Brief Medication Questionnaire

Yasin Altun 

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tedaviye uyumun önündeki engelleri tarayan Kısa İlaç Anketi'nin (KİA) Türkçe'ye uyarlanması, geçerlik ve güvenilirliğinin test edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, hipertansiyon tanısı konmuş ve antihipertansif ilaç kullanan 18 yaş ve üzeri 106 kişi ile yürütüldü. Çeviri ve uyarlama işlemleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen adımlar izlenerek gerçekleştirildi. Katılımcılara Hill-Bone Hipertansiyon Tedavisine Uyum Ölçeği (Hill-Bone HTUÖ) eş zamanlı uygulandı. Ölçeğin iç tutarlılığını analiz etmek için Cronbach's alpha kullanıldı.

Bulgular: Katılımcıların 65'i kadın, 41'i erkek olup, ortalama sistolik kan basınçları $140,6 \pm 20,1$ mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları $80,8 \pm 11,2$ mmHg ve ortalama kalp hızları $80,4 \pm 11,5$ atım/dk olarak saptandı. Hill-Bone HTUÖ'ye göre 79 kişide (% 74,5) uyumsuzluk, KİA'ya göre ise 46 kişide (% 43,4) uyum sorunları olduğu görüldü. En fazla uyumsuzluk sebepleri rejim (% 28,3) ve erişim (% 19,8) oldu. KİA ölçeğinin cronbach alpha katsayı değeri 0,616 olarak tespit edildi. KİA ile Hill-Bone HTUÖ sonuçları arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü güçlü korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,81$, $p<0,001$).

Sonuç: KİA'nın Türkçe versiyonu, geçerli ve güvenilir olup ilaç uyumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, uyum, kısa ilaç anketi, iç tutarlılık, güvenilirlik.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to adapt the Brief Medication Questionnaire (BMQ), a scale that screens the barriers to adherence to treatment, into Turkish and to test validity and reliability of it..

Materials and Methods: The study was included 106 patients with hypertension and using antihypertensive drugs aged 18 years and over. Translation and adaptation processes were carried out following the steps recommended by World Health Organization. Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale was administered simultaneously to the participants. Cronbach's alpha was used to analyze the internal consistency of the scale.

Results: Of the participants, 65 were female and 41 were male, with a mean systolic blood pressure of 140.6 ± 20.1 mmHg, a mean diastolic blood pressure of 80.8 ± 11.2 mmHg, and a mean heart rate of 80.4 ± 11.5 beats/min. According to Hill-Bone, 79 people (74.5%) had, and according to BMQ, 46 people (43.4%) had adherence problems. The most common reasons for non-adherence were regime (28.3%) and access (19.8%). The Cronbach's alpha score of BMQ was 0.616. There was a statistically positive significant correlation between BMQ and Hill-Bone ($r=0.81$, $p<0.001$).

Sorumlu yazar: Yasin Altun

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

E-posta: yasinaltun42@yahoo.com

Başvuru tarihi: 22.01.2022

Kabul tarihi: 12.12.2022

Conclusion: Turkish version of BMQ is valid and reliable instrument and can be used in the evaluation of medication adherence.

Keywords: Hypertension, adherence, brief medication questionnaire, internal consistency, reliability.

GİRİŞ

Kronik hastalıklar, tüm dünyada erişkin ölüm nedenlerinin en başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, 2016 yılında dünyadaki yaklaşık olarak 57 milyon ölümün %71'inden (1), Türkiye'de ise toplam ölümlerin %89'undan bulaşıcı olmayan hastalıkların sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (2). Kronik hastalıkların artışı; ilaç kullanım miktarını ve süresini arttırmakta, yanlış veya düzensiz kullanımlar yan etkiye ve ilaç reaksiyonlarına yol açabilmektedir. DSÖ, 2003 yılındaki bir raporunda, ilaç tedavisine uyumsuzluğun, özellikle kronik rahatsızlıkları olan hastalarda önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu belirtmiştir (3). DSÖ akılcı ilaç kullanımını; hastaların ilaçları, klinik ihtiyaçlarına uygun, kendi bireysel gereksinimlerini karşılayacak dozda, yeterli süre boyunca almaları olarak tanımlamaktadır. Böylelikle ilaçların eksik ve yanlış kullanımı ile tedaviye uyumsuzluğu yok etmek hedeflenmiştir. DSÖ'nün tahminlerine göre tüm dünyada kullanılan ilaçların yarısı uygun olmayan şekilde reçete edilmekte, hazırlanmakta veya satılmakta ve hastaların da neredeyse yarısı ilaçlarını gerektiği gibi alamamaktadır (4).

Hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri arasında en önde gelen ve en yaygın olan sorunlardan biridir. Hipertansiyon, 18 yaş üzeri erişkinlerde, hekim tarafından standart ve tekrarlanan ölçüm ile sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak saptanması olarak tanımlanmıştır (5). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülmektedir. Ülkemizde 2017 yılı için erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %27,7 olduğu tahmin edilmektedir (6). Hipertansiyon, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. İdeal vücut ağırlığı, tuz kısıtlaması, sağlıklı beslenme, hareketli yaşam, sigara ve alkolün bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyonla mücadelede öncelikli yöntemlerdir (7). Hipertansiyonun etkin tedavisi; erken ve doğru tanı koyulması, yaşam tarzı değişikliklerinin hayata geçirilmesi, antihipertansif ilaç tedavisinin zamanında başlanması ve hastaların ilaca uyumunun sağlanmasıyla mümkün olacaktır. Tanı ve tedavi kadar hastaların takibi de oldukça önemlidir. Her kontrolde kan basıncı düzeyleri,

ilaçların düzenli kullanımı ve yan etkileri mutlaka değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye uyumunun iyi olmaması, kontrol altına alınamayan kan basıncı yüksekliğinin önemli sebeplerinden biridir. Kronik hastalıkların tedavi ve takibinde, hastaların tedaviye uyumunun kontrol edilmesinde kullanılan değerlendirme araçları; ilaçların doğru ve akılcı kullanımının sağlanması, uyumsuzluk durumunda ise nedenlerin tespit edilerek giderilmesi için faydalı olacaktır. Bu çalışmada toplumda sık görülen kronik hastalıklardaki tedavi uyumunu ve uyumun önündeki engelleri tarayan bir ölçek olan Kısa İlaç Anketi'nin (KİA) Türkçeye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının yapılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma; çalışmaya katılmayı kabul eden, hipertansiyon tanısı konmuş ve antihipertansif ilaç kullanan 18 yaş ve üzeri kişiler ile yürütüldü. Örneklem hacmi her bir madde sayısının en az 10 katı olacak şekilde planlanmış olup (8), ölçekte 4 ana madde altında puanlanan toplam madde sayısı 10 olduğundan en az 100 kişiye ulaşılması gerektiği hesaplanmış, araştırmaya 106 kişi ile dahil edilmiştir. Ölçek geçerlilik çalışması için eş zamanlı olarak katılımcıların kan basınçları, hipertansiyon dernekleri tarafından tavsiye edilen (9) kalibrasyonu yapılmış otomatik tansiyon aleti ile ideal ölçüm için gerekli şartlar sağlanarak ölçüldü. Katılımcıların vücut kitle indeksleri DSÖ'ye göre sınıflandırıldı. DSÖ, VKİ'nin 25 ve üstü olmasını fazla kilolu, 30 ve üstü olmasını ise obezite olarak tanımlamaktadır (10).

Çalışmada KİA'yı kullanmak üzere ölçeğin geliştiricisi Bonnie L. Svarstad'dan yazılı izin alındı. Çalışma için SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unda 26.12.2019 tarih ve 2019/368 sayı numarası ile etik izni alınmıştır. Katılımcılar sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Çeviri İşlemleri

Çeviri ve uyarılama işlemleri DSÖ tarafından önerilen adımlar izlenerek gerçekleştirilmiştir (11). İleri çeviri, çevirinin uzmanlar tarafından gözden geçirilmesi, geri çeviri, ön test ve son versiyon adımlarından oluşmaktadır.

KİA, bağımsız profesyonel tercüman tarafından Türkçeye çevrildi. Uzman panel tarafından kontrol edilerek incelendi. Ana dili İngilizce olan ve ölçek konusunda bilgisi olmayan Türkçeye hakim profesyonel tercüman tarafından Türkçe sürümünün geri çevirisi yapıldı. Geri çeviride, bazı kelimelerin orijinal versiyondan farklı olduğu görüldü ancak ifadelerin anlam bakımından yeterli olduğu saptandı. Çevirideki uyumsuz kelimeler tespit edilerek değişiklik yapıldı. Türkçe çevirisi yapılan ölçek, 10 kişiye ön test şeklinde uygulandı. Bu kişilerden alınan geri bildirimlerde değişikliğe ihtiyaç duyulmaması üzerine son sürüm ortaya çıkarıldı (Ek 1).

Çalışmamız ortaya çıkan son sürüm ile yürütüldü. Ölçeğin orijinal sürümünde bulunan tüm maddelerin ölçek değerlendirilmesinde kodlanmaması nedeniyle ilerideki çalışmalarda ölçeğin uygulanma ve değerlendirme aşamasını kullanıcılar adına kolaylaştırmak amacıyla sadeleştirilmiş versiyonu da ortaya çıkarıldı (Ek 2).

KISA İLAÇ ANKETİ (KİA)

1. Lütfen GEÇEN HAFTA aldığınız tüm ilaçları aşağıda listeleyniz. Listeye eklediğiniz her ilaç için lütfen kutulardaki sorulara cevap veriniz. (Gerekirse ek sayfa kullanın)

a. İlaç adı	b. Kaç gün kullandınız?	c. Günde kaç kez kullandınız?	d. Her seferinde ne kadar kullandınız?	e. Kaç kez kullanmayı unuttunuz?	f. Hangi sebepten dolayı kullanyordunuz?	g. Bu ilaç sizde ne kadar fayda gösterdi? 1= Çok 2= Biraz 3= Hiç 4= Bilmiyorum

2. İlaçlarınızdan herhangi biri sizi herhangi bir şekilde rahatsız ediyor mu? (Birini seçin) EVET [] HAYIR []
a. EVET ise, lütfen ilacın adını ve sizi nasıl rahatsız ettiğini açıklayınız.

İlacın adı	Sizi hangi şekilde rahatsız ediyor?

3. Aşağıdaki konularla ilgili ne kadar sorun veya endişeniz var? [Birini daire içine alın]

	Hiç	Biraz	Çok
a. İlaçların yan etkilerinden dolayı...	0	1	2
b. Tüm dozları hatırlamak zor...	0	1	2
c. İlaç ücretini karşılamak zor...	0	1	2
d. İlaç kabını açmak zor...	0	1	2
e. Biten ilacı zamanında temin etmek zor...	0	1	2
f. Kabın üzerindeki yazıları okumak zor...	0	1	2
g. Kullanım zamanları uygun değildir...	0	1	2
h. İlacım başka sorun ya da endişelere sebep oluyor...	0	1	2

İlaçta başka sorun ya da endişe varsa, lütfen açıklayınız.

4. Son 6 AY içinde herhangi bir ilacı kullanmayı bıraktınız mı? (Birini seçin) EVET [] HAYIR []
Evet ise, lütfen bıraktığınız ilacı listeleyniz. Her biri için aşağıdaki kutulardaki soruları yanıtlayınız.

a. İlacın adı	b. Hangi sebepten dolayı kullanyordunuz?	c. Bu ilaç sizde ne kadar fayda gösterdi? 1= Çok 2= Biraz 3= Hiç 4= Bilmiyorum	d. Sizi ne kadar rahatsız etti? 0= Hiç 1= Biraz 2= Çok	e. Hangi sebepten dolayı kullanmayı bıraktınız?

Kısa İlaç Anketi						
1. Lütfen Geçen Hafta aldığınız tüm ilaçları aşağıda listeleyniz. Listeye eklediğiniz her ilaç için lütfen kutulardaki sorulara cevap veriniz.						
a. İlaç adı	b. Kaç gün kullandınız?	c. Günde kaç kez kullandınız?	d. Her seferinde ne kadar kullandınız?	e. Kaç kez kullanmayı unuttunuz?	g. Bu ilaç sizde ne kadar fayda gösterdi? 1= Çok 2= Biraz 3= Hiç 4= Bilmiyorum	
2a. İlaçlarınızdan herhangi biri sizi herhangi bir şekilde rahatsız ediyor mu?					HAYIR []	EVET []
2b. Tüm dozları hatırlamak zor					HAYIR []	EVET []
2c. İlaç ücretini karşılamak zor					HAYIR []	EVET []
2d. Biten ilacı zamanında temin etmek zor					HAYIR []	EVET []
<i>Not: Anket öncesi tıbbi kayıtlar kullanılarak hastanın mevcut ilaç kullanım düzeni bilinmelidir.</i>						
Rejim	1a-1b-1c-1d-1e → Yanlış, eksik veya cevap yok ise					1 Puan
İnanç	1g → "Hiç" veya "Bilmiyorum" cevabı var ise, 2a → "Evet" ise					1 Puan
Hatırlama	1c → "2 veya daha fazla", 2b → Evet ise					1 Puan
Erişim	2c, 2d → "Evet" cevabı var ise					1 Puan
					KİA Uyum Risk Skoru	
<i>Not: Ölçek puanı 0 ile 4 arasında değişmektedir; "0" puan, uyumsuzluk olmadığını, diğer puanlar ise uyumsuzluğun varlığını ve tiplerini (rejim, inanç, hatırlama ve erişim) ortaya koymaktadır</i>						

Değerlendirme Araçları Kısa İlaç Anketi (KİA)

Svarstad ve ark. tarafından 1999 yılında geliştirilen kısa, kullanımı kolay olan, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip KİA, hastaların ilaç alma davranışlarını, tedaviye uyumu ve uyumun önündeki engelleri taramaktadır. KİA; hastalara geçen haftada ilaçları nasıl aldığını sorgulayan

rejim bölümü, ilaç etkinliğini ve rahatsız edici özelliklerini sorgulayan inanç bölümü, dozları hatırlamadaki sorunları ölçen hatırlama bölümü ve ilaç uyumsuzluğun olası nedenlerini değerlendiren erişim bölümü ile tekrarlayan ve düzensiz uyumsuzluğu taramaktadır (12). 2003 yılında, mali bariyerleri ve kesilen ilaçları değerlendirmek için ek maddelerle revize edilerek

mevcut versiyon ortaya çıkarılmıştır. Ölçekte bulunan 1a,1b,1c,1d ve 1e rejim, 1g ve 2a inanç, 1c ve 3b hatırlama, 3c ve 3e erişim konularındaki uyumsuzluğu ölçmektedir. Bu maddelere verilen cevaplara göre her bir uyumsuzluk bölümü 0 yada 1 olarak puanlanır. KİA Uyum Risk Ölçeği puanı ise rejim, inanç, hatırlama ve erişim puanlarının toplamı ile elde edilir. Toplam KİA Uyum Risk Ölçeği puanı 0 ile 4 puan arasında değişmektedir; "0" puan, uyumsuzluk olmadığını, diğer puanlar ise uyumsuzluğun varlığını ve tiplerini (rejim, inanç, hatırlama ve erişim) ortaya koymaktadır.

Hill-Bone Hipertansiyon Tedavisine Uyum Ölçeği (Hill-Bone HTUÖ)

Kim ve ark. tarafından 2000 yılında geliştirilen ölçek, hipertansiyon tedavisinde ilaç uyumu, randevu alma ve sodyum alımını azaltma davranışlarını değerlendirmektedir (13). Karademir ve ark. tarafından Türkçeye kazandırılmıştır (14). Ölçek, 4'lü likert tipi 14 sorudan oluşmaktadır. 6. soru ters kodlanmış olup, ölçek total puanı 0 ile 42 arasında değişmektedir. Tüm sorulara verilen olumlu yanıtlar sonucunda "0" puan alanlar tam uyumlu olarak; sıfırdan farklı puan alanlar ise çeşitli derecelerde uyumsuz olarak kabul edilmektedir (13, 14). Bu çalışmada, Türkçe uyarlaması çalışmasında da yapıldığı gibi ülkemizde randevu alma davranışı özellikle yaşlılarda istenilen düzeyde olmamasından dolayı randevu alma ile ilgili olan 6. ve 7. sorular dışlanarak 12 soru üzerinden ölçek değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada toplanan verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılımının olup olmadığını belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin çözümlenmesinde Ki-kare testine başvuruldu. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili değişkenlerde Mann Whitney u testi, ikiden fazla değişkenlerde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Sürekli ölçüm ifadeleri arasındaki ilişkileri saptamada Spearman korelasyon testine başvuruldu. Ölçeğin faktör analizi yapmak için uygunluğu Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Bartlett'in küresellik yöntemi ile değerlendirildi. İç tutarlılığını hesaplamak için Cronbach alfa kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Katılımcıların 65'i kadın, 41'i erkek olup; ortalama yaşları 58,5±10,4 olarak saptandı. Büyük bir kısmı evli (%84,9) idi. Yaklaşık dörtte biri (%25,5) lise veya üniversite mezunu olduğunu belirtti. Katılımcıların VKİ hesaplandı ve ortalama 30,4±4,9 olarak bulundu. VKİ'ye göre 11 kişi (%10,4) normal kilolu, 42 kişi (%39,6) fazla kilolu ve 53 kişi (%50) ise obez olarak saptandı. Kan basıncı ölçümlerine göre 53 kişide (%50) hipertansiyon, 7 kişide (%6,6) ise taşikardi varlığı tespit edildi. 61 kişi (%57,5) hipertansiyon dışında en az 1 kronik hastalığa sahip idi. 19 kişi (%16) ise 2 adet ve üzeri antihipertansif ilaç kullandığını belirtti (Tablo-1).

Katılımcıların ortalama sistolik kan basınçları 140,6±20,1 mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları 80,8±11,2 mmHg ve ortalama kalp hızları 80,4±11,5 atım/dk olarak saptandı. Hipertansiyon tanıları ortalama 9,83±8,64 yıldır var olup, günlük kullandıkları ortalama ilaç sayısı 2,50±2,07 olarak belirtildi (Tablo-2).

Hill-Bone HTUÖ'ye verilen yanıtlar incelendi. Yanıtlar sonucu elde edilen ortalama 15,16±3,27 olarak hesaplandı. Ölçek kriterlerine göre 27 kişi (%25,5) uyumlu ve 79 kişi (%74,5) ise uyumsuz olarak saptandı. KİA'ya verilen yanıtlar sonucunda ortalama puan 0,75±1,04 idi. 60 kişide (%56,6) uyumsuzluk saptanmadı, 46 kişide (%43,4) ise 4 alt kategoride olmak üzere uyum sorunları olduğu görüldü. En fazla uyumsuzluk sebepleri rejim (%28,3) ve erişim (%19,8) konularında idi (Tablo-3).

Katılımcıların yaş, medeni durum, öğrenim durumu, VKİ, obezite varlığı ve derecesi, taşikardi varlığı, hipertansiyon dışında kronik hastalık varlığı, kullandığı antihipertansif ilaç adeti, hipertansiyon tanısı konma süresi ve günlük kullanılan ilaç adeti değişkenleri ile KİA değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p>0,05$); KİA değerleri kadın cinsiyet ($p=0,040$) ve hipertansiyon ($p<0,001$) varlığı olan katılımcılarda daha yüksek bulundu ($p<0,05$). KİA değerinin sistolik kan basıncı düzeyi ile pozitif yönlü orta ($r=0,532$), diyastolik kan basıncı düzeyi ile ise pozitif yönlü zayıf ($r=0,435$) ilişkisi olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo-4).

KİA'nın duyarlılık ve özgüllük değerlerini hesaplamak amacıyla iki ölçek sonuçları karşılaştırıldı. Hill-Bone HTUÖ'de "uyumlu" olarak bulunan 27 kişiden tamamı KİA'da da "uyumsuzluk yok" olarak bulundu. Hill-Bone HTUÖ'de uyumsuz olarak bulunan 79 kişiden ise 46'sında KİA'da alt tiplerde uyumsuzluk var şeklinde bulundu. Bu değerlere göre KİA'nın

duyarlılığı %58,2, özgülüğü %100, pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri ise %45 olarak hesaplandı (Tablo-5). KİA ile Hill-Bone HTUÖ arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü güçlü korelasyon olduğu belirlendi ($r=0.81$, $p<0.001$).

Çalışmada kullanılan KİA ölçeğine ilişkin geçerlilik analiz bulguları incelenmiştir. Yapılan incelemeye göre araştırma sonucunda Bartlett

faktörlenebilirlik düzeyinin $\chi^2=675,860$, $Df=66$, $p<0,001$ şeklinde bulunmuş olup, KMO değeri 0,638 olarak belirlenmiştir. Bu durumda araştırmada kullanılan ölçek örneklemin yeterli olduğu söylenebilir. KİA ölçeğinin güvenilirlik cronbach alpha katsayı değeri 0,616 (95%CI 0.481;0.723) olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen cronbach alpha katsayı değeri ile ölçeğin güvenilir olduğu saptanmıştır.

Tablo-1. Katılımcıların demografik ve tıbbi bilgilerinin dağılımı.

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	65	61,3
Erkek	41	38,7
Medeni durum		
Bekar/Dul/Boşanmış	16	15,1
Evli	90	84,9
Öğrenim durumu		
Okuryazar değil	6	5,7
İlkokul / ortaokul	73	68,9
Lise	14	13,2
Üniversite	13	12,3
Vücut Kitle İndeksi		
Normal	11	10,4
Preobez	42	39,6
Obez	53	50
Hipertansiyon		
Yok	53	50,0
Var	53	50,0
Taşikardi		
Yok	99	93,4
Var	7	6,6
Hipertansiyon harici kronik hastalık varlığı		
Yok	45	42,5
Var	61	57,5
Kullanılan antihipertansif ilaç sayısı		
1	87	82,1
2 ve üzeri	19	16,0

Tablo-2. Katılımcıların kan basıncı, nabız ve hipertansiyon tanısına ait verileri.

	Ortalama \pm SS	Med (Min-Maks)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140,6 \pm 20,1	140 (99-198)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80,8 \pm 11,2	80 (55-115)
Kalp hızı (atım/dk)	80,4 \pm 11,5	80 (58-121)
Hipertansiyon tanısı (yıl)	9,83 \pm 8,64	7,50 (0-40)
Günlük kullanılan ilaç sayısı	2,50 \pm 2,07	2 (1-10)

Tablo-3. Ölçeklere verilen yanıtların değerlendirilmesi.

Hill-Bone HTUÖ	Ort±ss	Med (Min-Maks)	Shapiro-Wilk Normallik testi
	15,16±3,27	15 (12-31)	<0,001
Frekans (n)		Yüzde (%)	
Uyumlu	27	25,5	
Uyumsuz	79	74,5	

KİA	Ort±ss	Med (Min-Maks)	Shapiro-Wilk Normallik testi
	0,75±1,04	0 (0-4)	<0,001
Frekans (n)		Yüzde (%)	
Uyumsuzluk yok	60	56,6	
Rejim	30	28,3	
İnanç	11	10,4	
Hatırlama	17	16	
Erişim	21	19,8	

Tablo-4. Ölçeklerin demografik ve diğer sağlık verileriyle ilişkisi.

	KİA Med (Min-Maks)	p	Hill-Bone HTUÖ Med (Min-Maks)	p
Cinsiyet (u)				
Kadın	1 (0-4)	0,040	15 (12-24)	0,261
Erkek	0 (0-4)		14 (12-31)	
Obezite durumu (χ²)				
Normal kilolu	1 (0-3)	0,323	15 (12-24)	0,256
Preobez	0 (0-4)		14 (12-31)	
Obez 1. Derece	0,5 (0-4)		15 (12-22)	
Obez 2. Derece	0 (0-4)		15 (12-24)	
Obez 3. Derece	0 (0-2)		13,5 (12-17)	
Hipertansiyon (u)				
Yok	0 (0-3)	<0,001	13 (12-19)	<0,001
Var	1 (0-4)		16 (12-31)	
Taşikardi (u)				
Yok	0 (0-4)	0,826	14 (12-24)	0,388
Var	0 (0-4)		15 (12-31)	
Medeni durum (u)				
Bekar/Dul/Boşanmış	1 (0-3)	0,170	15 (12-18)	0,611
Evli	0 (0-4)		14 (12-31)	
Öğrenim durumu (u)				
Ortaokul ve altı	0 (0-4)	0,534	15 (12-24)	0,577
Lise ve üzeri	0 (0-4)		14 (12-31)	
Hipertansiyon dışında kronik hastalık varlığı (u)				
Hayır	0 (0-4)	0,051	14 (12-24)	0,562
Evet	1 (0-4)		15 (12-31)	
Kullandığı antihipertansif ilaç adeti (u)				
1	0 (0-4)	0,660	15 (12-31)	0,148
2 ve üzeri	0 (0-2)		14 (12-18)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,046	0,642	-0,106	0,279
VKI	-0,014	0,888	0,047	0,633
Hipertansiyonsüresi (yıl)	-0,112	0,252	-0,188	0,054
Sistolik kan basıncı	0,532	<0,001	0,602	<0,001
Diastolik kan basıncı	0,435	<0,001	0,498	<0,001

* p<0,05, u: Mann whintney u testi, χ²: Kruskal wallis testi, r: Spearman korelasyon testi

Tablo-5. KİA ile Hill-Bone HTUÖ sonuçlarının karşılaştırılması.

KİA	Hill-Bone HTUÖ		p
	Uyumlu (n=27)	Uyumsuz (n=79)	
	n(%)	n(%)	
Uyumsuzluk yok	27 (100)	33 (41,8)	<0,001
Uyumsuzluk var	0 (0)	46 (58,2)	

Spearman korelasyon katsayısı=0.814, p<0.001

TARTIŞMA

Katılımcılarımıza yapılan ölçümler sonucunda yaklaşık yarısında kontrolsüz hipertansiyon tespit edildi. Ölçeklere verilen yanıtlara bakıldığında, Hill-Bone HTUÖ'ye göre katılımcılarımızın %74,5'inde, KİA'ya göre ise %43,4'ünde tedaviye uyumsuzluk saptandı. Uyumsuzluk sebepleri araştırıldığında, rejim (%28,3) ve erişim (%19,8) bölümleri uyumsuzluğun en sık nedenleri olarak saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde Ben ve ark. yaptığı çalışmada katılımcıların %46,1'inde (15), Bhusal ve ark. yaptığı çalışmada ise %41,02'sinde (16) kontrolsüz hipertansiyon tespit edilmiş, Roy ve ark. 240 hastayla yaptığı çalışmada uyumsuzluk yaşayanların %94,1'inde rejim, %40,8'inde inanç, %85'inde hatırlama ve %62,5'inde erişim uyumsuzluğu olduğunu saptamıştır (17). 608 kişi ile yapılan çalışmada ise katılımcıların %49,67'sinde uyumsuzluk bulunduğu, %82,57'sinde erişim, %62,17'sinde hatırlama ve %39,14'ünde inanç uyumsuzluğu olduğu bildirilmiştir (18).

Çalışmamızda uyumsuzluğun en sık sebepleri olarak rejim bölümü haricinde erişim ve hatırlama konuları olmuştur. İlaç zamanında temin etme ve reçete edildiği gibi kullanmada yaşanan sıkıntılar uyumsuzluğa sıklıkla yol açmaktadır. Thomas ve ark yaptığı çalışmada hastaların %78,62'si ilaç ücretini ödemenin zor olduğunu ve %54,93'ü zamanında ilaç temin etmenin zor olduğunu belirtmiştir (18). Demirbaş ve ark. yaptığı çalışmada düzenli ilaç kullanmayan hastaların oranının %46,2 olduğu ve buna en sık sebep olan durumun ise unutkanlık (%44,7) olduğunu tespit etmişlerdir (19). Demirbaş ve ark. yaşlı hastalarla yaptığı bir çalışmada en sık uyumsuzluk nedenleri olarak 'biten ilaç temin edememe' (%26,1) ve 'ilaç içmeyi unutma' (%24) olarak belirlemişlerdir (20). Karakurt ve ark. hipertansif hastalarla yaptığı çalışmada ise

hastaların %57,9'unun ilaçlarını reçete edildiği gibi kullanmadığını, en sık sebep olarak ise unutkanlık/ihtimal (%49,3) olarak saptamışlardır (21).

İlaç uyumu, etkin ilaç yönetimi sağlamak için gerekli önemli bir süreçtir. Hekimlerin tedaviye uyumda sorun yaşayan hastaları tespit etmesi zor olabilmektedir. Bu nedenle ilaç uyum ölçekleri; uyumsuzluğu tespit etme ve düzeltme fırsatlarını belirlemede önemli bir araçtır. Çalışmada değerlendirilen KİA, güvenilir ($\alpha=0,616$) ve Hill-Bone HTUÖ ile pozitif ilişkili bulunmuştur ($r=0,81$). Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında, çalışmamıza benzer şekilde Ben ve ark. yaptığı çalışmada 0,67 (15), Ranasinghe ve ark. yaptığı çalışmada 0,65 (22) ve Perwisatari ve ark. çalışmada ise her bir uyumsuzluk bölümü 0,70'den büyük (0,70-0,87) (23) cronbach alfa değerleri tespit edilmiştir.

SONUÇ

Hastalıkların kontrol altına alınmasında tedavi ile birlikte tedavinin takibi de oldukça önemlidir. Tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan kan basıncı yüksekliğinin en önemli sebeplerinden birisi hastanın tedaviye uyumunun iyi olmamasıdır. Bu amaçla Türkçe'ye kazandırılan KİA, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanarak ilaç uyumunu değerlendirmede önemli bir araç olacaktır. İlaç uyumunun değerlendirilmesi için geçerli ve güvenli araçların kullanılması, klinisyenlerin hastada ilaca karşı düşük uyumu saptamalarına ve gerekli uygun düzeltmeleri yaparak önlemler almalarına yardımcı olabilir. KİA'nın, ilaç uyumunu ölçmesinin yanında, uyumun önündeki engelleri araştırdığı için müdahale çalışmalarına da destek olarak hizmet edebilecektir.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. World Health Organisation. Promoting rational use of Medicines. <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines/> Erişim tarihi: 20.01.2022.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>.
6. Prevalence and hypertension cascade data are from the Turkey 2017 STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS) survey. <https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/>
7. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Deric Ü ve ark., 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Türk Kardiyol Dem Ars.* 2019; 47(6): 535-46. doi: 10.5543/tkda.2019.62565.
8. Tavşancıl E. 2018. Tutumların Ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi. 6. Baskı Nobel Tıp Kitabevi.
9. BP monitors. British and Irish Hypertension Society. <https://bihsoc.org/bp-monitors/> Erişim tarihi: 20.01.2022.
10. World Health Organisation, Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim tarihi: 20.01.2022.
11. Process of translation and adaptation of instruments, http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en. Erişim tarihi: 20.01.2022.
12. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns.* 1999 Jun; 37 (2): 113-24. doi: 10.1016/s0738-3991 (98) 00107-4.
13. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM . Development and testing of the Hill–Bone compliance to high blood pressure therapy scale . *Prog Cardiovasc Nurs* . 2000;15: 90–6.
14. Karademir, M., Köseoğlu, IH., Vatanserver , K., Akker, MVD' Validity and reliability of the Turkish version of the Hill-Bone compliance to high blood pressure therapy scale for use in primary health care settings' *The European Journal of General Practice*, 2009 1115: 4, 207 — 11.
15. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica.* 2012 Apr; 46 (2): 279-89. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102012005000013.
16. Bhusal A, Jadhav PR, Deshmukh YA. Assessment of medication adherence among hypertensive patients: a cross-sectional study. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016; 5: 1606-12.
17. Roy NT, Sajith M, Bansode MP. Assessment of Factors Associated with Low Adherence to Pharmacotherapy in Elderly Patients. *J Young Pharm.* 2017; 9 (2): 272-6.
18. Thomas D, Meera NK, Binny K, Sekhar SM, Kishore G, Sasidharan S. Medication adherence and associated barriers in hypertension management in India. *CVD Prevention and Control*, vol. 6, pp. 9 - 13, 2011.
19. Demirbas N, Kutlu R. Treatment Adherence And Self-Efficacy Levels Of Adults Using Multiple Drugs. *Ankara Med J.* 2020; 20 (2): 269-80.
20. Demirbağ BC, Timur M. Bir Grup Yaşlıların İlaç Kullanımı İle İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2012; 11 (1): 1-8.
21. Karakurt P, Kaşıkçı M. Factors affecting medication adherence in patients with hypertension. *J Vasc Nurs.* 2012 Dec; 30 (4): 118-26. doi: 10.1016/j.jvn.2012.04.002.
22. Ranasinghe P, Jayawardena R, Katulanda P, Constantine GR, Ramanayake V, Galappatthy P. Translation and Validation of the Sinhalese Version of the Brief Medication Questionnaire in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2018 May 23;2018:7519462. doi: 10.1155/2018/7519462.
23. Perwitasari DA, Urbayatur S. Treatment Adherence and Quality of Life in Diabetes Mellitus Patients in Indonesia. *SAGE Open.* April 2016. doi:10.1177/2158244016643748.

COVID-19 aşı programının farmakovijilansı hakkında hekim bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi

Evaluation of Physician's knowledge, attitudes and behaviors about the pharmacovigilance of the COVID-19 vaccine program

Sema Ketenci¹  Nazife Gökçe Akpınar²  Rukiye Çakır Çobanoğlu³ 

¹ İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Gebze 1 no'lu Aile Sağlığı Merkezi, Kocaeli, Türkiye

³ Gebze İlçe Sağlık Müdürlüğü, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koronavirüs 19 (COVID-19) pandemisinin başlangıcından itibaren, bulaşmayı azaltacak ve ciddi vakaların oluşumunu engelleyecek ilaç ve aşı müdahalelerinin yapılması farmakovijilans konusunu gündeme getirmiştir. Aşı uygulamasına geçiş süreci, farmakovijilans farkındalığını şekillendirme ve mevcut advers etki geri bildirim sistemini geliştirme fırsatı yaratmıştır. Çalışmamızın amacı aşılama hizmetlerinde kilit rol oynayan aile hekimlerinin; COVID-19 aşılama programlarında, aşı farmakovijilansı ve aşı sonrası istenmeyen etki sinyalizasyon sisteminin uygulanması hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı tipte yapılan bu anket çalışmasında, Gebze ilçesinde görevli toplam 109 aile hekiminden, anket çalışmasına gönüllü 57 aile hekimine farmakovijilans konusunda bilgi, tutum ve uygulamalarını değerlendirmek için aşı sonrası istenmeyen etkiler konusunda 20 soruluk anket uygulanmıştır.

Bulgular: Ocak 2021 yılında sağlık çalışanlarının aşılana başlanmasıyla birlikte geçen altı aylık süreçte, 57 hekime yönlendirilen anket sonuçlarından 37 tanesi değerlendirildi. Anket sonuçlarına göre, aile hekimleri, aşı farmakovijilansı konusunda bilgi düzeylerini yeterli görmemekte ve konu hakkında eğitim ihtiyacı içindedirler. COVID-19 aşıları uygulamaları hakkında, aşı sonrası istenmeyen etkiler (%68,4) ve aşının uzun dönem istenmeyen etkileri (%63,2) aile hekimlerini en çok tedirgin eden konulardır. Ankete katılan aile hekimlerinin %23,7'si ASİE olabileceğini düşündükleri bir durumla karşılaşmalarına rağmen bildirim yapmamışlardır.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda, aşı farmakovijilansı konusunda aile hekimlerinin bilgi, tutum ve davranışlarının yetersiz olduğu ve COVID-19 gibi acil kullanım onayı alan aşıların uygulanmasının aile hekimlerinde tedirginlik yarattığı görüldü. Hekimlerin diğer farmakovilans konularında olduğu gibi aşı farmakovijilansı sinyalizasyon sistemi konusunda da ileri eğitime ihtiyacı olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; farmakovijilans; aşı sonrası istenmeyen etki.

ABSTRACT

Aim: Since the beginning of the coronavirus 19 (COVID-19) pandemic, the issue of pharmacovigilance has been raised by conducting drug and vaccine interventions that will reduce transmission and prevent the occurrence of serious cases. The transition to vaccine administration has created an opportunity to shape pharmacovigilance awareness and improve the existing adverse effect feedback system. The aim of our study is to determine the role of family physicians who play a key role in vaccination services; It is an assessment of knowledge, attitudes, and behaviors about the use of vaccine pharmacovigilance and a post-vaccine adverse effect signaling system in COVID-19 vaccination programs.

Sorumlu yazar: Sema Ketenci
İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi
Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: sema.ketenci@atlas.edu.tr
Başvuru tarihi: 13.02.2022 Kabul tarihi: 10.10.2022

Materials and Methods: In this cross-sectional and descriptive survey study, a 20-question questionnaire was applied to 57 family physicians who volunteered for the survey study from a total of 109 family physicians working in the Gebze district on post-vaccination adverse effects to evaluate their knowledge, attitudes, and practices about pharmacovigilance.

Results: In January 2021, during the six-month period after the start of the vaccination of medical doctors, 37 of the survey results referred to 57 physicians were evaluated. According to the results of the survey, family doctors do not consider their level of knowledge about the pharmacovigilance of the vaccine sufficient and are in need of education on the subject. About the application of COVID-19 vaccines, the undesirable effects after vaccination (68.4%) and the long-term undesirable effects of the vaccine (63.2%) are the issues that most worry family physicians. Although 23.7% of the family physicians surveyed encountered a situation that they thought might be ASIE, they did not make any notification.

Conclusion: As a result of the study, it was found that the knowledge, attitudes and behaviors of family physicians about the pharmacovigilance of the vaccine were insufficient, and the administration of vaccines approved for emergency use, such as COVID-19, caused anxiety in family physicians. It has been revealed that physicians need advanced training on vaccine pharmacovigilance signaling system as well as on other pharmacovigilance issues.

Keywords: COVID-19; pharmacovigilance; post-vaccine side effects.

GİRİŞ

COVID-19 pandemisini sonlandırmak için, bilim ve aşı endüstrisi büyük bir çaba göstermektedir. Yayılmın başladığı 2020 Ocak ayından itibaren günümüze uzanan süreçte uluslararası kılavuzlar ve uygulamadaki mevzuatlar çerçevesinde tamamlanan faz çalışmaları ile aşuların etkililikleri araştırılmıştır. Yüksek koruyucu etkinliği gösterilen aşularının Faz 3 çalışmalarının tamamlandığı bu dönemde aşı güvenliğinin önemi daha da belirginleşmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), farmakovijilansın tanımını “advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer potansiyel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak yapmaktadır (1).

Türkiye’de COVID-19 aşı uygulaması, Aile Sağlığı Merkezlerinde, özel sektöre bağlı hastaneler ve kamu hastanelerindeki aşı uygulamaları için hali hazırda hizmet vermekte olan erişkin aşılama birimlerinden sağlanmaktadır. Ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetlerinin yürütüldüğü Aile Sağlığı Merkezlerinin koruyucu hekimlik ve bağışıklama hizmetlerindeki yeri düşünüldüğünde, COVID-19 aşı çalışmalarında büyük gayret gösteren aile hekimlerinin aşı güvenliliği konusundaki tutum ve görüşleri yadsınamaz.

Aşuların kullanım amaçları halk sağlığının korunmasına yönelik olduğundan etkililik hedefi insidansın azaltılabilme oranına göre değerlendirilir (2). Aşının güvenlilik ve etkililiği

hastalığın önlenebilirliği ile bağlantılıdır. Bu yönüyle, diğer tıbbi ürünlerden farklı olması nedeniyle aşuların güvenliliklerinin artırılması, aşı sonrası istenmeyen etkilerin ortaya çıkma durumunu azaltır. Bununla birlikte doz, program, etik, etkililik, gözetim gibi bilimsel ve aşı olma tereddütleri gibi sosyal sorunlar halen çözüm beklemektedir (3). Aşının koruyuculuğu ve bağışıklık gücü hakkında yapılacak araştırmaların hızı, farmakovijilans planının etkin uygulaması ile artırılarak aşının bir an önce ruhsatlandırma fazına geçmesi, sağlık personelinin ve farklı ülkelerden gelecek geri bildirimler de aşı sonrası farmakovijilans konusundaki bilgi birikimini artırır (4). Bu amaçla hala devam eden pandemi sürecinde aşuların güvenliliğini, etkililiğini ve akılcı kullanımını sağlayabilmek için hekimlerin aşı sonrası istenmeyen etki bildiriminde bulunması yüksek önem arz etmektedir (5, 6).

Farmakovijilans sisteminin en önemli amacı; bilgi toplama, kayıtlama, değerlendirme, taraflar arasında paylaşımıdır. Etkili bir raporlama, uluslararası düzenleyici ağlara uyumlu ve işbirliği halinde olmalıdır. Sağlık profesyonellerince sahada toplanan veriler, güvenlik riskleri gibi çalışmalar gözlemsel deneyimlerle birlikte değerlendirilerek güvenilir raporlar oluşturulmasını hedefler.

Yürütülecek faaliyetler, Standart Çalışma Yöntemi Esaslarına göre, tanımlanacak bir advers ilaç reaksiyonu için (AİR), raporör, hasta ve ilaçtan oluşan üçlü bir ayak sistemine dayandırılmıştır. Türkiye’de raporlama kriterlerini

içeren tüm AİR'ler, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM), "Advers Reaksiyon Bildirim Formu" ve "İlaç Yan Etki Bildirim Formu" ile Tıbbi Olay Terimleri Listesi kullanılarak bildirilir (7).

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmeliğe göre Sağlık Kurum ve Kuruluşları; farmakovijilans sistemini kurmak, uygulamaya koymak ve AİR bildirimlerini toplayarak TUFAM'a iletmek, farmakovijilans konusunda farkındalığı artırmak üzere bir eczacı veya hekimi "Farmakovijilans İrtibat Noktası" (FİN) olarak görevlendirmekle yükümlüdür. Dünyada ve Türkiye'de AİR'nin bildirim en fazla hastanelerden gerçekleşmektedir. TUFAM'a doğrudan raporlanan AİR'lerinin % 48,3'ü farmakovijilans irtibat noktası tarafından yapılmıştır (8). 2009-2013 yılları arasında TUFAM'a yapılan AİR bildirim sayılarında %43,3 artış olmuştur. Hemşire meslek grubu %98,1 oranında raporlama yapmışken doktor meslek grubu %1,9 olarak yer almaktadır (9).

Aşı farmakovijilansında ise 'advers etki bildirim formu' yerine 'aşı sonrası istenmeyen etki (ASİE) formu' doldurularak İl Sağlık Müdürlüğü ASİE izlem sistemi sorumlusuna mail yoluyla iletilerek gerçekleştirilir (10, 11). Form sadece sağlık çalışanları tarafından değil tüm toplum ve hastalar tarafından da ilgili mercilere iletilbilir. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Dairesi, merkezi düzeyde ASİE İzlem Sisteminden sorumludur. Dünyada aşı farmakovijilansına bakıldığında ise bildirilen advers olaylar, bireysel vaka raporlarının veri tabanı olan 'Vigibase'e ("World Health Organization Pharmacovigilance Database") sonrasında da 'Uppsala' (Uppsala Monitoring Center, Sweden) izleme merkezine iletilir. ASİE bildirim her ülkede çok önemlidir çünkü profesyonel sağlık çalışanlarının bağışıklama ile ilgili sorunlardan kaçınmasına, bağışıklama sırasında kişilerin sağlığını olumsuz olaylardan korumasına yardımcı olur. Bağışıklama sisteminin başarısı, hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (12).

Bu çalışmamız, COVID-19 aşılama döneminde aile hekimlerinin, istenmeyen etki geri bildirimleri ve farmakovijilans uygulamaları konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını pandemi sırasında değerlendirerek bağışıklama programının işleyişine bir bakış açısı sunmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Farmakovijilans ve ASİE hakkında doğru ve destekleyici kanıtlara ulaşmak için hekimlere yönelik başlattığımız anket çalışmamız, sistem

entegrasyonuna yaklaşımlar, raporlama ve mesleki sorumluluklardan doğabilecek boşluklara dikkat çekmektir. COVID- 19 pandemi sürecinde, hekimlerin aşı hakkındaki bilgileri ve ASİE karşı tutumları, aşı uygulama aşamalarında yaşanan sıkıntıları tanımlanarak çözüm önerilerinin sunulması ön plandadır. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden, COVID- 19 ile ilgili bilimsel araştırma çalışmaları için ön izin (06-10T10.43.07) ve xxx Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yerel etik kurul onayı (E-22686390-050.01.04.8483) alınmıştır. Çalışmamız 2013'de revize edilen Helsinki Bildirgesine uygundur. 6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) ve ilgili mevzuat kapsamında veri sorumlusu sıfatıyla aydınlatma yükümlülüğünün yerine getirilmesi amacıyla, tüm katılımcılara aydınlatma metni sunulmuş olup kabulleri alınmıştır. Görüşümüz, aşı uygulamalarının aktif gözetimi yapılırken aynı zamanda farmakovijilans bilgilerinin tespit edilerek pratik uygulamadaki başarının eğitim ve güncelleştirilen bilgi aktarımlarıyla artırılabilceği yönündedir. Tanımlayıcı nitelikte kesitsel olan bu çalışmada, hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusundaki bilgi ve davranışlarını sorgulayan 20 sorudan oluşan anket, 57 hekime uygulanmıştır. Böylece hedef popülasyonun %52,3'üne ulaşılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde ile gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için "ki kare testi" kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Analitik Araştırmanın Tasarımı

Çalışma kesitsel ve uzman görüşü alınarak hazırlanan bir anket çalışmasıdır. Araştırmamız, Braun tematik analizine göre (13), pandemi sürecinin birinci ve ikinci dalgasını ve aşı uygulama süreçlerini kapsamaktadır.

Aile Sağlığı merkezlerinde aşı uygulamalarının başlamasıyla birlikte Ağustos 2021 ve Eylül 2021 tarihleri arasında, Kişisel verilerin Korunması Kanunundaki yasalar benimsenerek ve Sağlık Bakanlığı ve Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışma başlatılmıştır. Kesitsel ve tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmada, Gebze bölgesinde çalışan toplam 109 aile hekiminden, anket çalışmasına gönüllü 57 aile hekimine (%52,3) farmakovijilans konusunda bilgi, tutum ve uygulamalarını değerlendirmek için aşı sonrası istenmeyen etkiler konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını kapsayan 20 soruluk anket uygulanmıştır.

Ortak platformlar üzerinden aile hekimi olarak çalışan ve ankete cevap verecek 57 gönüllü hekime mail yoluyla ulaşılmıştır. Gebze ilçesinde görevli 109 aile hekimi çalışmaktadır. Bu hekimlerin 57'sine ulaşılmış olup 37'si anketi tam olarak yanıtladığı için çalışmaya dâhil edilmiştir. Hekimlik mesleği süresi temel alınarak COVID aşısı programı çerçevesinde duyulan tedirginlikler ve advers reaksiyonlarda hareket tarzları, evet, hayır şeklinde seçeneklendirilerek, ölçümlenmeye çalışılmıştır.

Farmakovijilans çalışma yöntemlerinin standartlaşmasına yönelik hazırlanan anket, iki aile hekimi uzmanı görüşü alınarak ve toplantı, konferans gibi müşterek katılımlarda bulunularak hazırlanan sorulardan oluşmuştur (Tablo-1). Anket soruları, üç temel konuda yoğunlaşmıştır. Teorik bilgi ve dokümantasyon, COVID-19 ASİE farkındalığı ve aşısı sonrası hekimlerin duruma göre aldıkları aksiyonları değerlendirecek şekilde toplam 20 soru tasarlanmıştır.

BULGULAR

Hizmet süresine bağlı tutum değişikliğini değerlendirmek amacıyla, hekimlere meslekte geçirdikleri sürenin kaç yıl olduğu sorusu yöneltildi. Buna göre ankete katılan hekimlerin ortalama mesleki deneyimleri $16,9 \pm 11,7$ yıldır. 10 yıldan daha fazla hekimlik yapan katılımcıların sayısı 22, 10 sene ve daha az hekimlik yapan katılımcı sayısı ise 15'dir. Yapılan istatistiksel Wilcoxon testine göre 10 yıl üzeri hekimlik yapan ve 10 sene ve daha az hekimlik yapan iki grup arasındaki anlamlılık değeri $p < 0,01$ olarak hesaplanmıştır ve anlamlı bulunmuştur. 10 sene ve daha az hekimlik yapan ve 10 yıl üzeri hekimlik yapan kişilerin Kendall's tau b testine göre $p = 0,018$ ($< 0,05$) anlamlılığında 0.477 korelasyon kat sayısı hesaplanmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Ankete katılan hekimlerin %29,7'si COVID-19 aşısı programı hakkında yeterli bilgi düzeyinde olduğunu belirtirken, %64,9'u kısmen, %5,4'ü ise yeterli bilgi düzeyinde olmadığını belirttikleri görüldü (Tablo-3). Ankete katılan hekimlere, 'COVID-19 aşısı programı hakkındaki bilgilerinin kaynağı nedir?' sorusu (Şekil-1) yöneltildiğinde hekimlerin %91,9'unun en fazla yararlandıkları kaynağın, Sağlık Bakanlığı Eğitim Materyalleri olduğunu belirttikleri saptandı (Şekil-2).

Ankete katılan hekimlere 'farmakovijilans ve ASİE bildirim ile bir eğitim ihtiyacı olduğunu düşünüyor musunuz?' sorusu sorulduğunda ise, hekimlerin

%15,8'i hayır, %84,2'si evet olarak cevapladı (Şekil-3). Hekimlere daha önce (COVID 19 aşısı dışında) ASİE bildirim yapıp yapmadıkları sorusu yöneltildiğinde ise %92,1'i hayır şeklinde yanıtlarken, %7,9'u evet olarak yanıtladı (Şekil 4). Aşısı sonrası istenmeyen etkilerin saptanması ve bildirim kimler tarafından yapılabilir sorusuna katılımcıların tamamı 'sağlık personeli sorumluluğunda olduğunu belirtti ve % 94,5'i aşısı sonrası istenmeyen etki ile ilgili bir eğitim ihtiyacı olduğu' konusunda geribildirim verdi. Hekimlerin %86,5'i aşısı sonrası istenmeyen etki bildirim ile ilgili herhangi bir eğitime daha önce katılmadığını bildirdi. Aynı hekim grubu bu cevap ile birlikte, aşısı sonrası istenmeyen etki bildirim formunu daha önce hiç görmediği ve doldurmadığı yönünde geribildirimde de bulundu. Ankete katılan hekimlerin sadece %37,8'i 'aşısı sonrası istenmeyen etki bildirim formuna nerden ulaşabileceğimi biliyorum' bilgisini verdi (Tablo-3). Ankete katılan hekimlerin %42,1'i, aşısı sonrası istenmeyen etki olabileceği düşünülen bir durum ile karşılaştığını belirtmesine rağmen geri bildirimde bulunmadığını belirtti. Bildirimde bulunmayan 16 hekimin altısı (%37,5), bildirmeme durumlarını tanıdan emin olamama, kararsız kalma olarak belirtirken, 10'u (%62,5) nereye bildirim yapılacağı konusunda bir fikri olmadığını bildirdi. Aşısı sonrası istenmeyen etkilerin saptanması ve bildirim kimler tarafından yapılabilir sorusu yöneltilen hekimlerin 21'i (%58,3), aşılama çalışmalarında görev alan sağlık personeli şeklinde cevaplarırken 13'ü (%36,1), sağlık kuruluşlarında çalışan sağlık personeli olarak cevapladı. Hekimlerin sadece 2'si (%5,6) aşısı olan bireyler ve yakınları dâhil, tüm sağlık çalışanları ve hekimler yapabilir şeklinde cevapladı. Aşısı sonrası istenmeyen etki ile ilgili bir eğitim ihtiyacının sorulduğu anket sorusunda ise ankete katılan hekimlerin 31'i (%83,8) evet olarak cevapladı. Ankete katılan hekimlere COVID-19 aşısıyla ilgili olarak ASİE formu doldurup doldurmadıkları sorusu yöneltildiğinde; hekimlerin 32'si (%86,2) hayır cevabı verirken, 5'i (%13,8) evet cevabını vermiştir (Tablo-3). 'Aşısı sonrası istenmeyen etki olduğunu düşündüğünüz ve bildirmediğiniz oldu mu?' sorusuna cevap olarak hekimlerin %76,3'ünün advers olaylarla karşılaşmadığı, karşılaşan %23,7'si ise istenmeyen etki olduğunu düşündüğü ve bildirmediğini belirtmiştir (Şekil-5). İstenmeyen etki olduğunu düşünüp bildirim yapmayan hekimlerin bildirim yapmama gerekçeleri Söz konusu durumun ASİE olup olmadığından emin olamama (%60), nereye bildirim yapılacağı konusunda bilgi eksikliği

(%30), iş yoğunluğundan kaynaklanan zaman yetersizliği (%10) olarak cevaplanmıştır. COVID- 19 aşıları uygulamaları hakkında, aşı sonrası istenmeyen etkiler (%68,4) ve aşının

uzun dönem istenmeyen etkileri (%63,2) aile hekimlerini en çok tedirgin eden konulardır (Şekil-2).

Tablo-1. Farmakovijilans çalışma yöntemlerinin standartlaşmasına yönelik anket soruları.

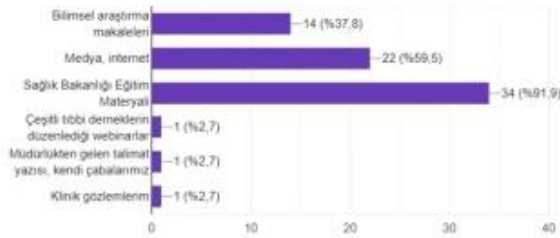
Teorik bilgisi ve saha uygulamalarında bilgi ve dokümantasyon durumu	
1	Kaç yıldır hekimsiniz?
2	COVID 19 aşı programı hakkında yeterli bilgi düzeyinde olduğunuzu düşünüyor musunuz?
3	COVID 19 aşı programı hakkındaki bilgilerinizin kaynağı nedir?
4	Aşı sonrası istenmeyen etki bildirim formunu hiç gördünüz mü?
5	Aşı sonrası istenmeyen etki bildirim formunu nasıl göndereceğinizi biliyor musunuz?
6	Sizce hangi tip Aşı sonrası istenmeyen etkiler bildirilmedi?
7	Daha önce (COVID-19 aşıları dışında) Aşı sonrası istenmeyen etki bildirim yaptınız mı?
8	Önceki soruya cevabınız evet ise bildirim sayınız:
9	Aşı sonrası istenmeyen etki bildirim formuna nerden ulaşabileceğinizi biliyor musunuz?
10	Aşı sonrası istenmeyen etkilerin saptanması ve bildirim kimler tarafından yapılabilir?
11	Aşı sonrası istenmeyen etki ile ilgili bir eğitim ihtiyacınız olduğunu düşünüyor musunuz?
COVID-19 ASİE farkındalığı	
1	COVID-19 aşılarının uygulanmasında tedirginlik duyduğunuz bir aşama var mı?
2	Farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonu bildirim ile ilgili bilgi düzeyinizi yeterli görüyor musunuz?
3	COVID-19 aşılarıyla ilgili hiç Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Formu doldurdunuz mu?
Aşı sonrası hekimlerin duruma göre aldıkları aksiyonları	
1	Daha önce hiç advers ilaç reaksiyonu bildirim yaptınız mı?
2	Aşı sonrası istenmeyen etki bildirim ile ilgili herhangi bir eğitim programına katıldınız mı?
3	COVID -19 aşı programı hakkındaki bilgilerinizin kaynağı nereleridir, seçiniz?
4	Aşı sonrası istenmeyen etki olduğunu düşündüğünüz ve bildirmediğiniz oldu mu?
5	COVID-19 aşılarının uygulanmasında tedirginlik duyduğunuz bir aşama var mı?
6	Aşı sonrası istenmeyen etki ile karşılaştıysanız en çok hangi tip veya tiplerle karşılaştınız?

Tablo-2. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri.

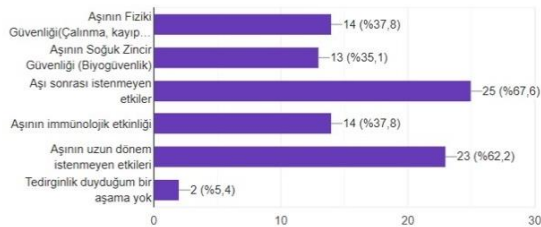
Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	16	43,2
Erkek	21	56,8
Yaş		
20- 30	9	24,3
31- 40	10	27,02
41- 50	8	21,66
50 +	10	27,02
Eğitim		
Lisans	0	0
Uzmanlık	37	100
Tecrübe (yıl)		
1-10	15	40,54
11- 20	9	24,3
21- 30	6	16,21
30 +	7	18,95

Tablo-3. Aile Hekimlerinde ASİE hakkında tutum ve davranışlarını sorgulayan anket sorularının verileri.

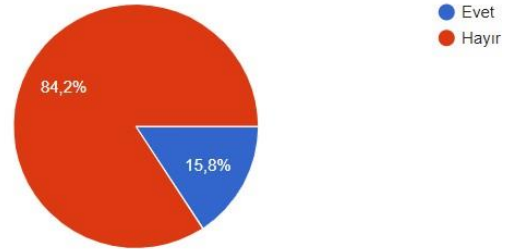
	Evet(%)	Hayır(%)	Kısmen(%)
COVID 19 aşı programı hakkında yeterli bilgi düzeyinde olduğunuzu düşünüyor musunuz?	29,7	5,4	64,9
Farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonu bildirimini ile ilgili bilgi düzeyinizi yeterli görüyor musunuz?	10,5	44,7	44,7
Daha önce hiç advers ilaç reaksiyonu bildirimini yaptınız mı?	15,8	84,2	-
Aşı sonrası istenmeyen etki bildirimini ile ilgili herhangi bir eğitim programına katıldınız mı?	13,5	86,5	-
Aşı sonrası istenmeyen etki bildirimini formunu hiç gördünüz mü?	47,4	52,6	-
Aşı sonrası istenmeyen etki bildirimini formuna nerden ulaşabileceğinizi biliyor musunuz?	37,8	62,2	-
Aşı sonrası istenmeyen etki bildirimini formunu nasıl göndereceğinizi biliyor musunuz?	30,6	69,4	-
Aşı Sonrası istenmeyen etki olabileceği düşünülen bir durum ile karşılaştınız mı?	42,1	57,9	-
Daha önce (COVID 19 aşıları dışında) aşı sonrası istenmeyen etki bildirimini yaptınız mı?	7,9	92,1	-
Aşı sonrası istenmeyen etki olduğunu düşündüğünüz ve bildirmediğiniz oldu mu?	23,7	76,3	-
Aşı sonrası istenmeyen etki ile ilgili bir eğitim ihtiyacınız olduğunu düşünüyor musunuz?	84,2	15,8	-
COVID 19 aşılarıyla ilgili hiç Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Formu doldurdunuz mu?	13,8	86,2	-



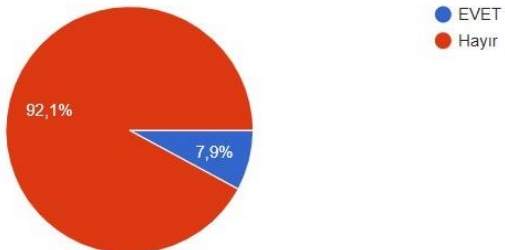
Şekil-1. COVID-19 aşı programı hakkındaki bilgilerinizin kaynağı nedir? sorusu yönlendirilen hekimlerin verdiği yanıtlar.



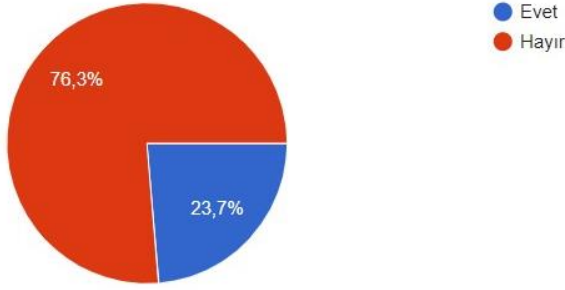
Şekil-2. 'COVID-19 aşılarının uygulanmasında tedirginlik duyduğunuz bir aşama var mı?' sorusu yönlendirilen hekimlerin yanıtları.



Şekil-3. 'Farmakovijilans ve ASİE bildirimini ile bir eğitim ihtiyacı olduğunu düşünüyor musunuz?' sorusu yönlendirilen hekimlerin yanıtları.



Şekil-4. 'Daha önce (COVID 19 aşıları dışında) ASİE bildirimini yaptınız mı?' sorusu yönlendirilen hekimlerin yanıtları.



Şekil-5. 'Aşı sonrası istenmeyen etki olduğunu düşündüğünüz ve bildirmedığınız oldu mu?' sorusuna hekimlerin verdiği yanıtlar.

TARTIŞMA

AİR, ilacın geri çekilerek önlenbilmesine rağmen tedavi esnasında her on hastadan biri zarar görmektedir (14). Etkili ve güvenli tedavi süreci, hasta ve sağlık uzmanlarının ekip çalışmasını gerektirir. İlaçlara bağlı oluşan problemleri belirleme ile bu riskleri hasta odaklı bir şekilde düşünmeyi içerir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sitesinde düzenli olarak yayınlanmakla birlikte Türkiye'de kısmi advers ilaç reaksiyonu nedeniyle birçok ilaç geri çekilmesi yaşanmaktadır (15). Çalışmamızda, ankete katılan hekimlerin büyük bir çoğunluğunun daha önce aşı advers etki bildirim formunu daha önce hiç görmediği ve forma nasıl ulaşacağı ve nereye yollayacağı konusunda bilgi sahibi olmadığı şeklinde veri elde edildi. Bu durumun nedeni, temel bilgiye sahip olmakla birlikte görülen eksikliğin, gelişmekte olan farmakovijilans bilgi ağına ve ulusal sistemin konu hakkında eğitimin yaygınlaşmaması ve rehber olacak vakaların örneklem büyüklüğüne ulaşamaması olabilir. Hekimlerin çoğunluğu farmakovijilans konusunda haberi ancak işleyişini sorgulayamadığından bildirim yöntem ve usullerine erişimde zorluk yaşamıştır. Bir aşı programı sürerken toplumun aşı güvenliliği ile ilgili sorularına aşı etkililiği ile ilgili sorulardan daha çabuk yanıt vermek gerekebilir. Ancak aşılamanın advers etkilerinin değerlendirilmesi uzun zaman alıcıdır. Aşı güvenliliğini değerlendirmek için yürütülen kohort çalışmalarında aşıllı veya aşısız bireyler belirli bir zaman periyodu boyunca izlenerek advers olayın insidansı açısından karşılaştırılması gereklidir. Benzer durum olgu kontrol çalışmaları için de geçerlidir (16). Olgu merkezli yaklaşımla advers olay tarihinden geriye doğru ya da kohort tasarımında olduğu gibi aşılama tarihinden ileriye doğru inceleme yapılabilir.

Aşı uygulamasında tedirginlik duyulan konulardaki dağılım dikkat çekicidir. Hekimlerin çoğu, aşı sonrası istenmeyen etkilerden tedirgin olmuştur fakat aşının fiziki güvenliği, aşının biyogüvenliği, soğuk zincirde taşınması gibi tedirginlikler azımsanmayacak ölçüdedir. Bununla birlikte anket genel olarak değerlendirildiğinde, veri tabanlarına bağlanarak tatmin edici bilgiler alınamaması, sistemde ki entegrasyon eksikliğinden de söz edilmesi gereklidir. Hekimlerin tamamına yakını Sağlık Bakanlığı eğitim materyalinden bilgilenmiştir. Günümüzde Kanıta dayalı Tıp uygulamaları desteklenmektedir, fakat pandemi gibi olağanüstü bir durumda, ivedilikle acil kullanım onayı almış olan aşılarla ilişkin detaylı bilimsel araştırma makalelerinin, anket çalışmamızın uygulandığı dönemde kısıtlı olmasından dolayı, bu süreçteki kaynak eksikliği Sağlık Bakanlığı eğitim materyalince giderilmeye çalışılmıştır. Akılcı İlaç Kullanımının yaygınlaştırılmasında ilaçların %50'den fazlasının uygun olmayan şekilde reçetelendiği belirtilmektedir (17). Uygun olmayan ilaç kullanımının en sık nedenleri arasında da polifarmasi, antibiyotiklerin kullanım yetersizliği (yetersiz doz), non-bakteriyel infeksiyon, parenteral formülasyonların daha fazla tercih edilmesi, kılavuzlara göre reçetelemenin yapılmaması ve nonfarmakolojik tedavinin önemsenmemesi gösterilmektedir (17). Türkiye'deki farmakovijilans sistemi ve advers reaksiyon bildirme sistemleri incelendiğinde hekimlerin ve diğer sağlık personellerinin önemli bir rolü olduğu görülmektedir (18).

Öncelikle vurgulamak gerekir ki, klinik farmakologlar akılcı ilaç kullanımı (AİK) eğitimlerini her düzeyde vermelidirler. Birçok çalışma ciddi ilaç tedavisi alan hastalarda, reçete yazan hekimlerin ilaçlar hakkındaki eğitimlerinin ve farkındalıklarının yetersiz olduğunu göstermiştir ve benzer çalışmalarda ilk müdahale grubunda yer alan sağlık görevlilerinin %82,2 sinin hiç farmakovijilans eğitimi almadığı görülmektedir (19). Farmakovijilans hakkında bilgi sahibi olmalarına ve güvenli ilaç kullanımındaki katkılarını önemsemelerine rağmen, AİR bildirme sayıları düşüktür. Çalışmamız verilen detaylı eğitimlerle farmakovijilans farkındalık oranının artırılabilirliği ve AİR bildirimlerine teşvik edici olabileceğini ortaya konmuştur.

Bazı ülkelerde uygulamada olan klinik farmakoloji eğitiminde tercih edilen model, doktora/uzmanlık sonrasında yürütülen üniversitelerin tıp fakültesi,

tıbbi farmakoloji anabilim dallarındaki eğitimler veya hizmet içi eğitim toplantılarına katılabilmektedir (20).

Çeşitli eğitsel ve alt yapı faaliyetlerine aktif destek sunan farmakoloji derneklerinden veya üniversitelerin tıp fakültelerinde farmakoloji uzmanlığı eğitimi veren farmakoloji anabilim dalında, eğitim alınması ve eğitimin yaygınlaştırılmasında eylem planlarından biri olabilir. Bazı Hıfzıssıhha Merkez'lerinin sunduğu uzaktan eğitim yöntemi de eğitime fayda sağlayabilir.

SONUÇ

Çalışma sonuçlarımıza göre, anketi cevaplayan hekimlerin COVID-19 aşı programı hakkında kendilerini yeterli bilgi düzeyinde görmemelerinin ve farmakovijilans hakkında bilgi eksikliği hissetmelerinin sebebi, hekimlerin ilaç güvenliliği konusuna ilgi derecesi ve bu konudaki yetersiz eğitim ile ilgilidir. Ayrıca, COVID-19 aşı bağışıklama ile ilgili advers reaksiyon şiddet ve özelliklerinin raporlanmasında yaşanan tereddütlerin, ASİE tanımı hakkında bilgi eksikliğinden kaynaklandığı görülmektedir. Çalışmamız, pandemi gibi ilaç ve aşılarla acil

kullanım onayı gereksiniminin arttığı durumlarda, farmakovijilans sisteminin işlerliğinin artırılmasında izlenmesi gereken yollara veri kaynağı oluşturmaktadır.

Çıkar Çatışması: Çalışmadaki yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamız hiçbir finansal kurum ya da kuruluş tarafından destek almamıştır.

Yazar Katkıları: Makalenin ana fikrinin belirlenmesi, literatür taranması, makalenin yazımı ve materyallerin seçimi S.K. tarafından yapıldı. Bu makalenin başlıca yazarı S. K.'dir. Çalışmada yer alan diğer yazarlar olan N.G.A. ve R. Ç., çalışmada yer alan hekimlere ulaşılması ve çalışma anket sonuçlarının yorumlanmasında katkı sağlamıştır.

Etik onam: Çalışmamız için, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden, COVID-19 ile ilgili Bilimsel Araştırma çalışmaları için ön izin (06-10T10.43.07) ve İstanbul Atlas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yerel etik kurul onayı (E-22686390-050.01.04.8483) alınmıştır.

Kaynaklar

1. WHO Regulatory Update: ADR reporting with use of drugs for the treatment of COVID-19 symptoms, <https://www.who.int/teams/regulationprequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/general-public-info/COVID-19-vigibase-reports> (ET:10.12.2021)
2. Hekimoğlu C. H. Aşı epidemiyolojisi: Aşı ve aşılanmanın etkileri için epidemiyolojik ölçütler. Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji. 2016; 73(1).
3. Kim Jerome H., Florian Marks, and John D. Clemens. "Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials." Nature medicine. 2021; 27.2; 205-11.
4. Parker EP., Shrotri, M., & Kampmann, B. Keeping track of the SARS-CoV-2 vaccine pipeline. Nature Reviews Immunology. 2020; 20(11), 650-650.
5. World Health Organization: Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions- why health professionals need to take action. Geneva 2002. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf;jsessionid=04A02F5A6C4C591FBCA4C9ED575A8F35?sequence=1 (ET:15.12.2021)
6. ERGÜN, Yusuf. Farmakovijilans: Türk Mevzuatı Açısından Bir Değerlendirme. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 14.3 155- 61.
7. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Modül VII- Sinyal Yönetimi. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu; 20 Aralık 2016.
8. Nemutlu N OF, Sanalp N, Aykac E, Aydoğan EH, Aydinkarahaliloglu ND, editor Farmakovijilans İrtibat Noktalarının Farmakovijilans Sistemi İçindeki Yeri ve Önemi. 3 Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi; 2016; Dalaman, Türkiye.
9. Özcan G., Aykac E., Kasap Y., T Nemutlu N., Sen E., Aydinkarahaliloglu N.D. Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation Drugs - Real World Outcomes 2016, P33–43.

10. Guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines for pre- and post-exposure prophylaxis against infectious diseases, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-conduct-pharmacovigilance-vaccines-pre-post-exposure-prophylaxis-against-infectious_en.pdf (ET:10.12.2021)
11. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler Genelgesi (2009), <https://www.saglik.gov.tr/TR,11136/asi-sonrasi-istenmeyen-etkiler-genelgesi-2009.html> (ET:10.12.2021)
12. Navya, J. K., Jaka, A., Rupavath, P. N., & Vaddadi, R. R. C. A review on vaccine pharmacovigilance during COVID-19. *Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science (JIAPS)*. 2021; 15-22.
13. Braun, Virginia, and Victoria Clarke. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative research in psychology*. 2006; 3.2 77-101.
14. Jha, A. K. "Presentation at the "Patient Safety—A Grand Challenge for Healthcare Professionals and Policymakers Alike" a roundtable at the grand challenges meeting of the Bill & Melinda Gates Foundation, 18 Oct 2018." (2019). (www.titck.gov.tr; Erişim tarihi: 20 Kasım 2019).
15. Baker MA, Lieu TA, Li L, Hua W, Qiang Y, Kawai AT, et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol*, 2015; 181(8): 608-18.
16. Zeybek M. İlaç Politikalarının Bireylerin İlaç Kullanma Davranışları Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Isparta, 2018.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Sonuç raporu. Akılcı ilaç kullanımı çalıştayı. 22-23 Aralık 2006, Ankara, Ocak 2007.
18. Aymış, Yıldız. Bir Üniversite Hastanesinde Farmakovijilans Uygulamalarında Klinik Eczacının Rolü. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul-2021.
19. Ergün, Yusuf. "Klinik Farmakoloji: Türkiye Açısından Geleceğe Yönelik Bir Perspektif." *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 27.4 (2018): 459-82.
20. Kıran, Bülent. "Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Meslek İçerik Eğitim Programlarının Sürekli Mesleki Gelişim Perspektifinden Analizi." *Marmara Pharmaceutical Journal* 19.3 (2015): 222-31.

Acil servise kafa travması ile başvuran hastaların yönetiminde optik sinir kılıf çapı ölçümünün değerlendirilmesi

Evaluation of optic nerve sheath diameter in the management of patients with traumatic brain injury in emergency department

Özge Can^{ID} Murat Ersel^{ID} Sercan Yalçın^{ID} Funda Karbek Akarca^{ID}

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Literatürde ultrasonografik olarak optik sinir kılıf çapı ölçümünde saptanan değerler, kafa içi basınç artışı ile ilişkilendirilmektedir. Kafa içi basıncı ölçümü yapılan hastalar kritik alan ya da yoğun bakım hastalarıdır. Hafif ya da orta şiddette kafa travmasında patolojiyi ya da operasyona gidişi öngörmeye ultrasonografi ile optik sinir kılıf çapı ölçümünün etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda kafa travması ile başvuran hastaların, ultrasonografi ile optik sinir kılıf çapı ölçüm değerlerini, kraniyal tomografi bulguları ve hastaların klinik sonuçlarını ile karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Prospektif kesitsel planlanan çalışmada acil servise başvuran kafa travmalı hastalar hafif, orta ve şiddetli beyin hasarı olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ultrasonografi ile optik sinir kılıf çapları ölçüldü. Bulgular hastaların sonuçlarını ve kraniyal tomografi özellikleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Acil servise kafa travması ile başvuran 58 hastanın incelemesinde en sık hafif şiddette travmatik beyin hasarına rastlandı. Hastaların %51,7 (30)'sinde yatış ya da operasyon ihtiyacı vardı. Optik sinir kılıf çapı ölçümlerinin ortalaması sağda $4,96 \pm 1,02$ mm (3,1-7,3) solda ise $4,92 \pm 1,02$ mm (3,3-7,8) olarak bulunmuştur. Optik sinir kılıf çapı ölçüm değerlerinin 5 mm ve üzerinde saptanması hastaneye yatışı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p < 0,05$). Kraniyal tomografide patoloji varlığını ve kafa içi basınç artışını öngörmeye optik sinir kılıf çapı ölçüm değerinin 5 mm üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Kafa travması ile acil servise başvuran orta ve hafif kafa travması sınıfında da optik sinir kılıf çapı ölçüm değerleri, hastanın yatış ya da operasyon ihtiyacı hakkında bilgi verebilir, hastaların acil serviste monitörize izlem ihtiyacının belirlenmesi, görüntüleme önceliklerinin saptanmasında bir triaj kriteri olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Kafa travması, optik sinir kılıf çapı ölçümü, ultrasonografi, acil servis.

ABSTRACT

Aim: In the literature ultrasonographic optic nerve sheath diameter measurement are associated with elevated intracranial pressure. Patients with intracranial pressure measurements are critical or intensive care patients. There is no study on the effect of optic nerve sheath diameter predicting pathology or surgery. Our study aimed to compare the optic nerve sheath diameter of the patients presenting with head trauma with cranial tomography findings and clinical outcomes.

Materials and Methods: In the prospective cross-sectional study, head trauma patients admitted to the emergency department were evaluated as mild, moderate, and severe brain injuries. We measured optic nerve sheath diameters by ultrasonography. Findings were compared with patients' outcomes and cranial tomography characteristics.

Sorumlu yazar: Özge Can
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-posta: ozge.can@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 15.02.2022 Kabul tarihi: 24.08.2022

Results: The most common mild traumatic brain injury was found in examining 58 patients in the study. Hospitalization or surgery was required in 51.7% (30) of the patients. The mean optic nerve sheath diameter measurements were 4.96 ± 1.02 mm (3.1-7.3) on the right and 4.92 ± 1.02 mm (3.3-7.8) on the left. Detection of optic nerve sheath diameter values of 5 mm and above was found statistically significant in predicting hospitalization ($p < 0.05$). In predicting the presence of pathology and elevated intracranial pressure in cranial tomography, an optic nerve sheath diameter value above 5 mm was found statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions: The optic nerve sheath diameter measurement can provide information about the patient's hospitalization or operation needs. It can use as a triage criterion in need of monitored follow-up and imaging priorities at the mild and moderate head trauma presenting to the emergency department.

Keywords: Traumatic brain injury, optic nerve sheath diameter, ultrasonography, emergency department.

GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı, dünya genelinde sık görülen ve erken yaşta ölüm nedenlerinden biridir (1, 2). Hastaların genellikle hastaneye ulaşacak zamanı vardır. Bilinç değişikliği en sık bulgularından birisi olsa da, Glaskow Koma Skoru (GKS) metabolik nedenle de oluşabileceğinden direkt travmatik beyin hasarı göstergesi olamamaktadır (3, 4). Hastaların travmatik beyin hasarı şüphesi halinde kraniyal tomografi ile tanı konulmaya ve mortal seyirli kafa içi basınç artışı (KİBA) saptanmaya çalışılmaktadır (2, 4, 5). KİBA mortalitenin en önemli sebebi olduğundan tanı amaçlı birçok çalışma mevcuttur (5). GKS 8 ve altında olan hastalar için ventrikülostomi ya da intraparaklimal transdüser ile ölçüm yapılabilmektedir (2, 6). Ancak acil servis koşullarında invaziv girişimlerin yapılamaması, her hastanın GKS'nin 8 ve altında olmaması ve kraniyal tomografinin indirekt bulguları göstermesi, yeni tanı yöntemi arayışına sebep olmuştur. Bununla ilgili kraniyal tomografide tanı sınıflamaları geliştirilmiş mortalite ile ilişkilendirilmiştir (1, 2). Optik sinir kılıf çapı (OSKÇ) ölçümü bu yöntemlerden birisi olarak değerlendirilmiştir (3). Özellikle yoğun bakım hastalarında intrakraniyal basınç ölçümü ile karşılaştırma sonucu OSKÇ'nin invaziv olmayan şekilde intrakraniyal basınç artışı tanısı koymada etkili olduğu bulunmuştur (6-8).

Acil servise başvuran travmatik beyin hasarı olgularının çoğunun hafif ya da orta şiddette olduğu bilinmektedir (9). Literatürde hafif kafa travmalı hastaların OSKÇ ölçümü ile kraniyal tomografi sonuçlarının karşılaştırıldığı ya da sonlanım göstergesi olarak OSKÇ ölçümünün değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda acil serviste travmatik beyin hasarı saptanan hastaların OSKÇ ölçümlerinin hastaların sonlanımları ve kraniyal tomografi sonuçları ile karşılaştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif kesitsel olarak planlanan çalışma düzey 3 travma merkezi olan bir üniversite hastanesi acil servisinde yapılmıştır. Dokuz ay boyunca, travmayla başvuran hastalardan dahil edilme kriterlerine uyan 58 hasta alınmıştır. Yerel etik kurul izni (Karar No:12-10.1/41) alındıktan sonra çalışma 1975 Helsinki Deklarasyon kuralları çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

Hastaların Seçimi

Acil servise kafa travması ile başvuran 18 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş altı ve kafa travması olmasına rağmen intakraniyal patoloji semptomları olmayan hastalar dışlanmıştır. İntrakraniyal patoloji göstergesi, baş ağrısı, bulantı, kusma semptomları ve anizokori, motor defisit, bilinç değişikliği, ışık refleksi kaybı muayene bulguları olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgulara sahip kafa travması hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, acil operasyon gereksinimi olan hastalar ile ölçüm yapmayı engelleyecek göz travması olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma Yöntemi

Hastalara yatak başı optik sinir kılıf çapı ölçümü temel ultrasonografi eğitimi almış ve acil servise iki yıl ve üzeri deneyimi olan acil tıp hekimince uygulanmıştır. Optik sinir kılıf çapı ölçümünün ardından çekilen kraniyal tomografide patoloji varlığı ya da intrakraniyal basınç artışı indirekt bulgularının varlığı değerlendirilmiştir. Hastaların

hastaneye yatış ve operasyon gereksinimlerini ön görme etkisi araştırılmıştır. Hastalar acil servise başvuru sonrası dahil edilme kriterlerini karşılaması halinde çalışmacıya haber verildi. Hastanın tomografi ya da ek yaralanmaları konusunda bilgi sahibi olmadan ultrason yapması istendi. Körlük sağlandı. Yatış ya da operasyon kararı ilgili günün beyin cerrahisi uzmanı tarafından verildi.

Kraniyal Tomografideki Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Hastalara çekilen kraniyal tomografiler radyoloji uzmanınca değerlendirilmiş, intrakraniyal basınç artışı, intrakraniyal lezyon varlığına göre sonuçlandırılmıştır. Tomografi sonuçları resmi raporlardan elde edilmiştir. Tomografide orta hat şifti, sulkus ve sisternalarda silikleşme, ventrikül basısı ve yaygın ödem olması intrakraniyal basınç artışı lehine yorumlanmıştır. Hastaların intrakraniyal patolojileri (Subdural, epidural, subaraknoid kanama, kontüzyon vb.) ayrıca değerlendirmeye alınmıştır.

Optik Sinir Kılıf Çapı Ölçüm Tekniği

Optik sinir kılıf çapı ölçümü temel ve ileri ultrason eğitimi almış, uzman eşliğinde OSKÇ ölçümünün en az 25 tane yapmış ve iki yıl üzeri acil serviste çalışma deneyimi olan acil tıp asistanları tarafından yapılmıştır. Supin pozisyonda yatan hastanın gözü şeffaf eldiven yardımı ile korunarak linear prob ile üst göz kapağından transvers ölçüm yapılmış, elde edilen görüntüde optik sinirin göz küresi ile birleşiminden 3 mm posteriorunda belirlenen noktadan transvers olarak ölçüm değeri elde edilmiştir (Şekil-1). Acil servis kullanımında olan Sonosite Micromaxx cihaz ve 7,5 Mhz linear prob ile her iki göze de ölçüm yapılmıştır. Literatür baz alınarak 5 mm ve üzeri değerler patolojik kabul edilmiştir (6-8).

İstatistiksel Yöntem

Hastalar travmatik beyin hasarı sınıflamasına göre <9 ciddi, 9-13 orta ve 14-15 hafif olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, KİBA varlığı, tomografide patoloji bulgu varlığı, optik sinir kılıf çaplarının ortalamaları ve sonlanım değerlendirilmiştir. Primer sonlanım ölçütlerinden birine sahip olan hastaların operasyon ve yatış gereksinimlerine göre hastaların demografik verileri incelenmiştir. Numerik veriler ortalama ve standart sapma ile verilmiştir. Normal dağılıma uyan bağımsız değişken varlığında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli ve normal dağılıma uyan bağımsız değişkenler t testi ile test edilmiştir. OSKÇ

ölçümünün hastaneye 24 saatten fazla izlem amaçlı yatış ve operasyon gereksinimi belirlemedeki etkisini değerlendirmek için ROC analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Acil servise başvuran kafa travmalı hastaların 16'sı (%27,6) kadın 42'si (%72,4) erkekti. Yaş ortalaması 45,10±17,93 (18-80) yıl idi. Hastaların başvuru mekanizmaları düşme (n=28 %48,5), trafik kazası (n=21 %36,2) ve kafaya direk darbe alma (n=9 %15,5) şeklindeydi. GKS'ye göre sınıflandığında ciddi 8 (%13,8), orta 8 (&13,8) ve hafif travmatik beyin hasarı olan 42 (%72,4) hasta vardı. OSKÇ ortalamaları sağ göz ölçümünde 4,96±1,02 mm (3,1-7,3) ve sol göz için ise 4,92±1,02 mm (3,3-7,8) saptandı. Hastalardan 31 (%53,4)'inde optik sinir kılıf çapı 5 mm altında saptanırken 27 (%46,6) hastanın 5 mm üzerindeydi. Bu hastalardan 7 (%13,8)'si opere olurken 23 (%37,9) hasta 24 saatten fazla hastanede kaldı. Sonlanımlarına göre hastaların özellikleri Tablo-1 ve 2' de gösterilmiştir.

Acil servise başvurularındaki muayenelerinde 50 (%86,2) hastada orta ve hafif şiddette kafa travması mevcuttu. Hastaların % 51,7 (30)'sinde yatış ya da operasyon ihtiyacı vardı.

Kafa içi basınç artışı pozitifliği olan 9 hastanın OSKÇ ortalaması sağda 5,74±0,51 mm ve solda 5,75±0,95 mm saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların OSKÇ cut-off değeri 5 mm üzeri anlamlı kabul edildiğinde, hastaneye yatış ve operasyon ihtiyacını öngörmeye OSKÇ ölçümünün duyarlılığı %83,33 (65,28-95,36), özgüllüğü %92,86 (76,51-99,12), PPD'i %92,59 (76,51-97,96) ve NPD'i %83,87 (69,89-92,1) saptandı. Pozitif olabilirlik oranı 11,67 (3,04-44,79) saptanırken negatif olabilirlik oranı 0,18 (0,08-0,4) saptandı. Doğruluğu ise %87,93 (76,7-95,01) idi (Tablo-3).

Hastaların yatış ve operasyon ihtiyacının saptanmasında OSKÇ ölçümünün ROC analizi ile değerlendirilmesi sonucunda eğri altı alan, sağ OSKÇ ölçümü için 0,805 ve sol için 0,802 saptandı (Şekil-2).

Optik sinir kılıf çapının 5 mm üzerinde olması tomografide de patolojik bulgu ve kafa içi basınç artışı varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,05). Tomografide KİBA varlığını öngörmeye OSKÇ ölçüm değerinin 5 mm üzeri olmasının duyarlılığı %33,33 (16,52-53,96), özgüllüğü %100, PPD'i %100 ve NPD'i %63,27 (56,88-69,22) bulundu. Negatif olabilirlik oranı 0,67 (0,51-0,87) ve doğruluğu %68,97 (55,46-80,46) saptandı (Tablo-4).

Tablo-1. Acil servise başvuran kafa travmalı hastaların sonlanımlarına göre özellikleri.

Hastaların Özellikleri Ve Muayene Bulguları				
	Opere Olan Hastalar (n=7)	Yatan Hastalar (n=23)	Taburcu Olan Hastalar (n=28)	p
Cinsiyet				0,113
Kadın	2 (28,6)	3 (13,1)	11 (39,3)	
Erkek	5 (71,4)	20 (86,9)	17 (60,7)	
Yaş Ortalaması (Min.-Maks.)	38,42 ± 17,39 (21,00-63,00)	50,04 ± 18,13 (18,00-80,00)	42,71 ± 17,46 (21,00-73,00)	0,203
Mekanizma				0,332
Trafik Kazası	3 (42,9)	11 (47,8)	7 (25)	
Kafaya Darbe	-	4 (17,4)	5 (17,9)	
Düşme	4 (57,1)	8 (34,8)	16 (57,1)	
GKS				Na
<9	4 (57,1)	4 (17,4)	-	
9-13	1 (14,3)	7 (30,4)	-	
14-15	2 (37,5)	12 (52,2)	28 (100,0)	

GKS: Glaskow koma skalası

Tablo-2. Acil servise başvuran kafa travmalı hastaların tanı testi bulguları ve sonlanımlarına göre dağılımı.

Hastaların Tanı Testi Bulguları	Opere Olan Hastalar (n=7)	Yatan Hastalar (n=23)	Taburcu Olan Hastalar (n=28)	p
OSKÇ Bulguları				
OSKÇ (mm)				<0,05
<5	1 (14,3)	4 (17,4)	26 (92,9)	
>5	6 (85,7)	19 (82,6)	2 (7,1)	
SAG OSKÇ	5,50±0,92 (3,60-6,90)	5,47±0,97 (3,70-6,80)	4,39±0,79 (3,10-5,70)	<0,05
SOL OSKÇ	5,62±1,16 (3,60-7,00)	5,38±1,05 (3,50-7,80)	4,36±0,59 (3,30-5,70)	<0,05
Bilgisayarlı Beyin Tomografisi Bulguları				
Tomografide Patoloji				Na
Var	7 (100,0)	23 (100,0)	-	
Yok	-	-	28 (100,0)	
KİBA				Na
Pozitif	3 (42,9)	6 (26,1)	-	
Negatif	4 (57,1)	17 (73,9)	28 (100,0)	

OSKÇ: Optik sinir kılıf çapı, KİBA: Kafa içi basınç artışı

Tablo-3. Hastaların yatış-taburculuk kararına göre OSKÇ ölçümleri.

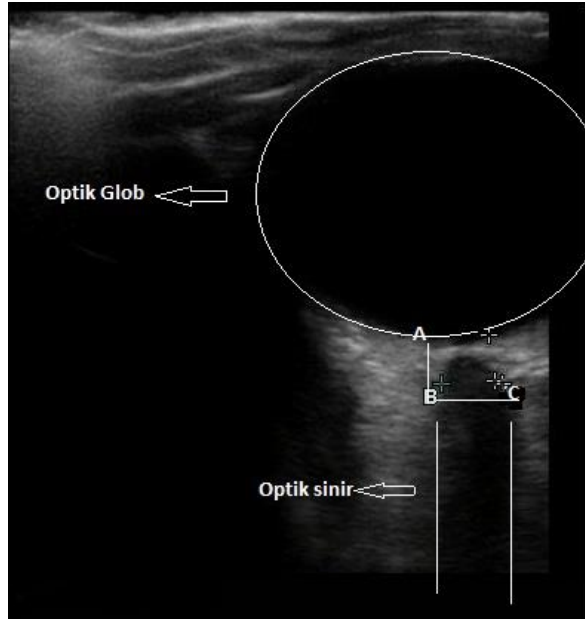
Sonlanım	OSKÇ 5mm üzeri n(%)	OSKÇ 5 mm altı n(%)	p
Yatış-operasyon	25 (83,3)	5 (16,7)	<0,05
Taburcu olan	2 (7,1)	26 (92,9)	

OSKÇ: Optik sinir kılıf çapı

Tablo-4. Optik sinir kılıf çapı tomografi bulgusu ve KİBA pozitifliği değerlendirilmesi.

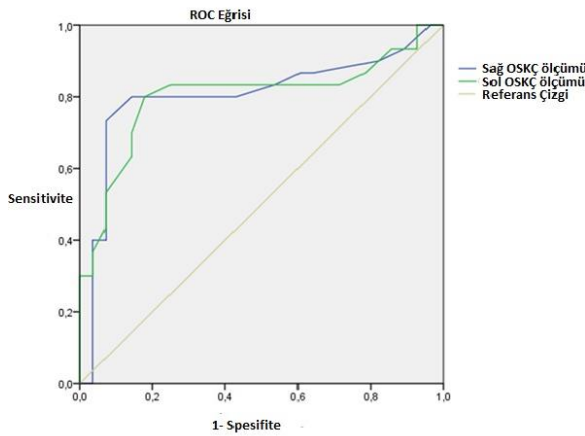
OSKÇ		5mm üzeri	5 mm altı	p
Tomografide patoloji varlığı	VAR	25	5	<0,05
	YOK	2	26	
Tomografide KİBA bulgusu	Pozitif	9	0	<0,05
	Negatif	18	31	

OSKÇ: Optik sinir kılıf çapı, KİBA: Kafa içi basınç artışı)



Şekil-1. Optik sinir kılıf çapı ölçümünün ultrasonografik görüntüsü.

(A. Optik Sinirin Göz Küresinden Çıkış Yeri B. Optik Sinir Kılıf Ölçümü İçin Göz Küresinden Çıkışın 3 mm Posterioru. C. Optik Sinir Kılıf Çapının Transvers Olarak Ölçümü)



Şekil-2. Yatış ve operasyon ihtiyacı olan hastaların OSKÇ ölçümü değerlendirilmesi.

TARTIŞMA

Acil servise başvuran kafa travmalı hastaların incelendiği çalışmamızda, başvuru anında GKS skoruna göre sınıflamada hafif ve orta şiddette başvuran hastalar çoğunlukta idi. Ancak bu hastalardan yarısının yatış ya da operasyon gereksinimi olduğu bulunmuştur. Yatan ve opere olan hastaların OSKÇ değerlerinin 5 mm üzerinde patolojik kabul edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Kafa içi basınç artışını ya da kraniyal patolojiyi saptamada OSKÇ ölçümünün 5 mm ve üzeri değerlerde olması da istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. OSKÇ ölçümünün kafa travmalı hastalarda yatış ya da operasyon gereksinimini göstermede iyi özellikte bir test olduğunu saptadık.

Optik sinir kılıf çapı ölçümü literatürde kafa içi basınç artışının noninvaziv ölçüm metodu olarak değerlendirilmektedir (7, 8, 10-12). Çalışmaların çoğu yoğun bakım hastalarını kapsamaktadır (6, 11). Acil servis çalışmalarında kafa travmasına sahip hastalar ağır kafa travması özelliğindedir (5, 7). Çalışmamızın en önemli farklılığı orta ve hafif kafa travmalı hastaların OSKÇ ölçümünün yapılmasıydı. Kafa travması ile acil servise başvuran hastalar içinde en sık hafif dereceli kafa travmasına sahip hastalar saptanmaktadır (9). Çalışmamızdaki orta ve hafif kafa travmalı hastaların yarısında operasyon ve yatış ihtiyacı mevcuttu. Bu hastaların tanısı kraniyal tomografi ile konulmaktadır (13, 14). Acil servis yoğunluğu göz önüne alındığında hafif ya da orta kafa travmalı hastaların kritik alanda izlemi ya da görüntüleme önceliğinin belirlenmesinde muayeneye ek olarak yapılan bir yatak başı görüntüleme yöntemini kullanabilmek acil servis hekimleri için önemlidir. Çalışmamız orta ya da hafif kafa travmalı hastaların yatış ya da operasyonunu öngörmeye OSKÇ ölçümünün yararlı bir test olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız daha önce böyle bir karşılaştırma

bulunmayışı nedeniyle literatüre özgün katkıda bulunmaktadır.

Kraniyal tomografide patoloji varlığını öngörmeye OSKÇ ölçümünün 5 mm üzeri olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Tomografi ile değerlendirildiğinde kafa içi basınç artışı bulguları olmayan hastalarda da OSKÇ'yi 5 mm üzerinde ölçtük. Major ve arkadaşlarının çalışmasında kafa içi basınç artışı için duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %100 saptanırken intrakraniyal patolojiyi saptama için duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %100 saptanmıştır (14). Çalışmamızda intrakraniyal patolojiyi saptamada OSKÇ ölçümü istatistiksel olarak anlamlı olsa da duyarlılık ve özgüllük düşüktür. Çalışmamızda iki hastada OSKÇ ölçümü 5 mm üzeri iken kraniyal tomografide patoloji saptanmamıştı. Bu hastalardan birinde hipertansiyon mevcuttu ve literatürdeki hipertansif hastalarda OSKÇ artışını destekler niteliktedir (15). KİBA öngörmeye OSKÇ duyarlılığı düşük olmasına karşın özgüllüğü %100 saptanması, kritik hasta takibinde triaj testi olarak kullanılabilirliğini destekler nitelikteydi. OSKÇ'nin KİBA'yı öngörmeye doğruluğunun %68,97 olarak saptanmış olması KİBA saptanmış hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Restrepo ve arkadaşlarının derlemesinde acil servis ve yoğun bakımlar için intrakraniyal basınç artışını belirlemede uygun olduğu ancak günlük kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (3). Çalışmamızdaki bu veriler ile kafa içi basınç artışı olmadan da OSKÇ ölçümünün hastanın klinik bulgularına ek olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Das ve arkadaşları kraniyal tomografi kesitlerinden OSKÇ ölçümlerini değerlendirdikleri çalışmada hafif kafa travmalı hastalarda tomografi çekim kararı ya da zamanını belirlemede bir triaj aracı olarak kullanılabilirliğini belirtmektedir (16).

Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar ile yatak başı kullanılabilen triaj aracı olabileceğini vurgulamak istedik.

Kafa içi basınç artışı ile OSKÇ ölçümünü değerlendirdiğimizde literatürde tomografi ile karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında benzer tomografi bulgularını KİBA pozitifliği olarak alarak bu hastaların optik kılıf çapını 5 mm üzeri ölçtük. Raffiz ve arkadaşları travma hastalarında kafa içi basınç artışı olması OSKÇ 5,22 mm ve Jean ve arkadaşları ise 5,6 mm saptamışlardır (17, 18). Bizim çalışmamızda kafa içi basınç artışı olan hastalarda ortalama değer 5,7 mm üzerinde saptandı.

Kısıtlılıklar

Kısıtlı örneklem büyüklüğü olan çalışmamız nedeni ile sonuçların değerlendirilmesinde daha kuvvetli kanıtlara ulaşılamamış olabilir, ayrıca acil serviste KİBA ölçümünün invaziv olarak yapılamaması ve bir noninvaziv yöntem olan BT, KİBA bulgularının kullanılması kesin KİBA tanısı konusunda kısıtlılığa yol açmış olabilir. Çalışmadaki önemki kısıtlılıklardan birisi de ultrason uygulayıcıları arasındaki uyumun test edilmemiş olmasıdır.

SONUÇ

Optik sinir kılıf çapı sadece ağır kafa travması hastaları için değil, hafif ve orta kafa travması olan hastalarda da operasyon veya yatış kararı belirlemede iyi bir test olarak umut vaatmektedir. Ölçümü klinik bulgulara ek olarak hastanın tomografi ihtiyacını, süresini belirlemekle birlikte operasyon ya da yatış ihtiyacını belirlemede ön gördürücü olarak kullanılabilir. Özellikle kritik hastalarda KİBA dışlamada yararlı bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Moppett IK. Traumatic brain injury: Assessment, resuscitation and early management. Br J Anaesth Br J Anaesth. 2007; 99(1):18-31. doi:10.1093/bja/aem128.
2. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK. Traumatic brain injury: intensive care management. Br J Anaesth. 2007; 99(1):32-42. doi:10.1093/bja/aem139.
3. Jimenez Restrepo JN, León OJ, Quevedo Florez LA. Ocular Ultrasonography: A Useful Instrument in Patients with Trauma Brain Injury in Emergency Service. Emerg Med Int. 2019;2019:1-6. doi:10.1155/2019/9215853.
4. Rosenfeld JV., Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. Lancet. 2012;380(9847):1088-98. doi:10.1016/S0140-6736(12)60864-2.

5. Martin M, Lobo D, Bitot V, et al. Prediction of Early Intracranial Hypertension After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Study. *World Neurosurg.* 2019;127:e1242-48. doi:10.1016/j.wneu.2019.04.121.
6. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1704-11. doi:10.1007/s00134-007-0797-6.
7. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med.* 2003;10(4):376-81. doi:10.1197/aemj.10.4.376.
8. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. *Ann Emerg Med.* 2007;49(4):508-14. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.06.040.
9. Seabury SA, Gaudette É, Goldman DP, et al. Assessment of Follow-up Care After Emergency Department Presentation for Mild Traumatic Brain Injury and Concussion: Results From the TRACK-TBI Study. *JAMA Netw open.* 2018;1(1):e180210. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0210.
10. Altayar AS, Abouelela AZ, Abdelshafey EE, et al. Optic nerve sheath diameter by ultrasound is a good screening tool for high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Ir J Med Sci.* 2021;190(1):387-93. doi:10.1007/s11845-020-02242-2.
11. Robba C, Santori G, Czosnyka M, et al. Optic nerve sheath diameter measured sonographically as noninvasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(8):1284-94. doi:10.1007/s00134-018-5305-7.
12. Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: A new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J.* 2009;26(9):630-34. doi:10.1136/emj.2008.058453.
13. Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, et al. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med.* 2013;31(1):236-39. doi:10.1016/j.ajem.2012.06.025.
14. Major R, Girling S, Boyle A. Ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in patients with a clinical suspicion of raised intracranial pressure. *Emerg Med J.* 2011;28(8):679-81. doi:10.1136/emj.2009.087353.
15. Roque PJ, Wu TS, Barth L, et al. Optic nerve ultrasound for the detection of elevated intracranial pressure in the hypertensive patient. *Am J Emerg Med.* 2012;30(8):1357-63. doi: 10.1016/j.ajem.2011.09.025. Epub 2011 Dec 26. PMID: 22204998.
16. Das SK, Shetty SP, Sen KK. A novel triage tool: Optic nerve sheath diameter in traumatic brain injury and its correlation to rotterdam computed tomography (CT) scoring. *Polish J Radiol.* 2017;82:240-43. doi:10.12659/PJR.900196.
17. Raffiz M, Abdullah JM. Optic nerve sheath diameter measurement: a means of detecting raised ICP in adult traumatic and non-traumatic neurosurgical patients. *Am J Emerg Med.* 2017;35(1):150-53. doi:10.1016/j.ajem.2016.09.044.
18. Jeon JP, Lee SU, Kim SE, et al. Correlation of optic nerve sheath diameter with directly measured intracranial pressure in Korean adults using bedside ultrasonography. *PLoS One.* 2017;12(9):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0183170.

Multimorbidities and polypharmacy in ageing hemophilia patients

Yaşlanan hemofili hastalarında multimorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı

Eren Arslan Davulcu¹  Zühal Demirci²  Güray Saydam²  Fahri Şahin² 

¹ University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Hematology Clinic, İstanbul, Türkiye

² Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Hematology, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to investigate whether multimorbidities, comorbidities, and therefore polypharmacy increase with age in hemophilia A and B patients followed in Ege University Adult Hemophilia and Thrombosis Center.

Materials and Methods: Adult hemophilia A and B patients were retrospectively evaluated. Patients' demographic data, medical information about hemophilic arthropathy, viral infections hepatitis C virus (HCV), body mass index (BMI), smoking and alcohol consumption, concomitant diseases, and all medications except factor replacement therapy were analyzed. Polypharmacy was defined as ≥ 5 drug use. Patients were compared by dividing into two groups: ≤ 55 years and > 55 years.

Results: A total of 230 patients were evaluated (189 hemophilia A, 41 hemophilia B). There were 191 patients in ≤ 55 years (83%), and 39 patients in > 55 years age groups (17%). The most common diseases in hemophilia patients were hypertension (19.5%), diabetes mellitus (10%), and gastroesophageal reflux disease-chronic gastritis (5.2%). The most common drugs that patients use regularly were non-steroidal anti-inflammatory drugs (14.3%), proton pump inhibitors (12.1%), and oral antidiabetics (9.5%). The number of diseases not related to hemophilia (multimorbidity) and polypharmacy in hemophilia patients aged > 55 years was significantly higher than those aged < 55 years (p values were 0.00 and 0.01 respectively). There was no difference between the groups in BMI, alcohol and cigarette use, and the history of HCV infection.

Conclusion: Our study showed that aging hemophilia patients have more multimorbidities and use more drugs than younger patients. For this reason, the importance of the effects of additional diseases and drugs on quality of life, treatment compliance, and hemostasis is increasing.

Keywords: Hemophilia, polypharmacy, multimorbidity.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı Ege Üniversitesi Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi'nde takip edilen hemofili A ve B hastalarında yaşla birlikte multimorbidite, komorbidite ve dolayısıyla polifarmasi artışı olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Takip edilen erişkin hemofili A ve B hastaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, hemofilik artropati, hepatit C virüsü (HCV) ile ilgili tıbbi bilgileri, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden hastalıkları ve faktör replasman tedavisi dışındaki tüm ilaçları incelendi. Polifarmasi, ≥ 5 ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hastalar ≤ 55 yaş ve > 55 yaş olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Corresponding author: Eren Arslan Davulcu
University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Hematology Clinic, İstanbul, Türkiye
E-posta: erenarslan85@yahoo.com
Application date: 18.03.2022 Accepted: 14.09.2022

Bulgular: Toplam 230 hasta değerlendirildi (189 hemofili A, 41 hemofili B). ≤55 yaş grubunda (%83) 191 hasta ve >55 yaş grubunda (%17) 39 hasta vardı. Hemofili hastalarında en sık görülen hastalıklar hipertansiyon (%19,5), diabetes mellitus (%10) ve gastroözofageal reflü hastalığı-kronik gastrit (%5,2) idi. Hastaların en sık kullandıkları ilaçlar nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (%14,3), proton pompa inhibitörleri (%12,1) ve oral antidiyabetiklerdi (%9,5). 55 yaş üzeri hastalarda hemofili ile ilişkili olmayan hastalıklar (multimorbidite) ve polifarmasi <55 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla p değerleri 0.00 ve 0.01). Gruplar arasında VKİ, alkol ve sigara kullanımı ve HCV enfeksiyon öyküsü açısından fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamız, yaşlanan hemofili hastalarının genç hastalara göre daha fazla multimorbiditeye sahip olduğunu ve daha fazla ilaç kullandığını göstermiştir. Bu nedenle ek hastalık ve ilaçların yaşam kalitesi, tedaviye uyum ve hemostaz üzerindeki etkilerinin önemi giderek artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Hemofili, polifarmasi, multimorbidite.

INTRODUCTION

In recent years, the life expectancy and health-related quality of life hemophilia patients have increased significantly with the developments in factor replacement therapies and advances in patient care. Thus, the number of patients who reach advanced ages and meet the problems brought about by aging has also increased. The societal consequence of this situation is that there is a much older population of hemophiliacs than in previous generations. Such a condition brings along especially cardiovascular and malignant diseases, liver diseases, bone and joint-related diseases, dementia, obesity, and decreased physical ability, lifestyle problems, sexual disorders, depression, and psycho-social problems (1). Healthcare professionals serving these individuals are faced with both hemophilia-related comorbidities and aging-related multimorbidities (2, 3). Comorbidity is defined as the disease associated with the primary disease of the individual, while multimorbidity is defined as the chronic coexistence of more than two conditions unrelated to the primary disease (4). According to this definition, comorbidities associated with hemophilia are arthropathy, myopathy, viral infections, and osteoporosis, while multimorbidities in aging hemophilia individuals are diseases such as liver and kidney diseases, cancer, and cognitive disorders (2). As the concomitant disease/condition increases, the number of drugs used also increases. The generally accepted definition of polypharmacy is the chronic concomitant use of 5 or more drugs (5). Polypharmacy has some adverse effects, especially in hemophilia patients (6): tendency to bleeding, treatment non-compliance, increase in drug side effects (7), inappropriate drug use, drug-drug interactions, impaired functional status (8), increase in health expenditures (9), and improper prescribing-deprescribing (10). The

issue becomes even more important today as the aging population of hemophilia and therefore age-related problems and polypharmacy increase. The aim of our study was to evaluate if co- and multimorbidities, and therefore polypharmacy, increase with age in patients with hemophilia A and B followed-up at the Ege University Adult Hemophilia and Thrombosis Center.

MATERIALS and METHODS

This study was a single-center, and retrospective cohort study. Adult hemophilia A and B patients followed by Ege University Adult Hemophilia and Thrombosis Center between 2000 and 2021 were retrospectively evaluated. We obtained ethical approval from the local Ethics Committee. Their demographic data and medical records regarding hemophilic arthropathy, hepatitis C virus (HCV) infection, body mass index (BMI), smoking, alcohol consumption, concomitant diseases, and all medications except factor replacement therapy were recorded. Polypharmacy was defined as ≥5 drug use. Patients were divided into two groups as ≤55 years and >55 years and compared. Data were reported as frequency (percentage) or median for categorical and continuous variables. IBM SPSS Statistics 25 for Windows was used for statistical analyses. The characteristics of these two age groups were compared with the T-test. p value less than 0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 230 patients were evaluated (189 hemophilia A, 41 hemophilia B). Due to the nature of the disease all patients were male. At the time of data collection, mean age of the study group was 40.79 years (18.7-71.8). There were 191 patients in ≤55 years (83%), and 39 patients in >55 years age groups (17%). The distribution according to the severity of hemophilia is as

follows: 135 severe (59%), 56 moderate (24%), and 39 (17%) patients had mild hemophilia. Mean BMI was 25.7 kg/m² (16.3-43.6). One hundred and fifty-six patients (68%) were receiving prophylaxis, and 74 patients (32%) were on-demand treatment. Fifty one patients had no hemophilic arthropathy (22%). None of the patients had active HCV infection. Clinical characteristics of the patients were summarized in Table-1. The number of diseases not related to

hemophilia (multimorbidity) and polypharmacy in hemophilia patients aged >55 years was significantly higher than those aged <55 years (*p values were 0.00 and 0.01* respectively). There was no difference between the groups in BMI, alcohol and cigarette use, and the history of HCV infection.

The most common diseases are listed in Table-2. The drugs that used regularly by the patients are listed in Table-3.

Table-1. Clinical characteristics.

	Total		≤55 years		>55 years		p value
	N:	%	N:	%	N:	%	
Alcohol							
Yes	72	31.3	58	30.4	14	35.9	0.49
No	158	68.7	133	69.6	25	64.1	
Smoking							
Yes	114	%49.5	95	49.7	19	48.7	0.9
No	116	%50.5	96	50.3	20	51.3	
BMI ≥25	25.7		25.7		26.1		0.4
Past HCV infection	37	%16	31	%16.2	6	%15.4	0.8
Multimorbidity	0.62		0.43		1.51		0.00
Polipharmacy	21	%9	8	%4.2	13	%33.3	0.01

BMI: Body mass index, HCV: Hepatitis C virus

Table-2. Other diseases in Haemophilia A and B patients.

Disease	Number (%)
Hypertension	45 (19.5%)
Diabetes mellitus	23 (10%)
Gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis	12 (5.2%)
Coronary artery disease	7 (3%)
Depressive disorders	7 (3%)
Dyslipidemia	6 (2.6%)
Epilepsy	6 (2.6%)
Hypothyroidism	5 (2.1%)
Asthma	4 (1.7%)
Chronic kidney disease	3 (1.3%)
Arrhythmia	2 (0.8%)
Benign prostate hyperplasia	2 (0.8%)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.8%)
Inflammatory arthritis	2 (0.8%)
Allergic rhinitis	2 (0.8%)
Glaucoma	2 (0.8%)
Buerger disease	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	1 (0.4%)
Hyperparathyroidism	1 (0.4%)
Chronic pancreatitis	1 (0.4%)
Cataract	1 (0.4%)

Table-3. Drugs that patients use regularly.

Drug name	Number of patinets	%
Non-steroidal anti-inflammatory drug	33	14.3
Proton pump inhibitor	28	12.1
Oral antidiabetic	22	9.5
Beta blocker	18	7.8
Angiotensin receptor blocker±diuretic	17	7.3
Paracetamol	16	6.9
Angiotensin converting enzyme inhibitor±diuretic	15	6.5
Anti-lipidemic (statin+fibrat)	10	4.3
Calcium channel blocker	9	3.9
Antiepileptic	8	3.4
Antidepressant	8	3.4
Acetylsalicylic acid	6	2.6
Antihistaminic	6	2.6
Insulin	6	2.6
Antianginal	5	2.1
Inhaler	5	2.1
Antiarrhythmic	4	1.7
Thyroid hormone replacement	4	1.7
Leukotriene antagonist	3	1.3
5 alpha reductase inhibitor	3	1.3
Antacid	3	1.3
Pancreas hormone extract	2	0.8
Clopidogrel	2	0.8
Ursodeoxycholic acid	2	0.8
Diuretic	2	0.8
Tranexamic acid	2	0.8
Erythropoietin	1	0.4
Gabapentin	1	0.4
Methotrexate	1	0.4
Hydroxychloroquine	1	0.4
Steroid (oral)	1	0.4
Alfa blocker	1	0.4
Antiviral (HBV)	1	0.4
Muscle relaxants	1	0.4

DISCUSSION

Although the number of studies about polypharmacy in hemophilia patients is not

sufficient yet, this issue is drawing attention and gaining importance day by day. Recently, in a study conducted with 102 patients over 60 years

of age with hemophilia, the patients were compared with the age- and residence-matched control group in terms of polypharmacy. In the comparison made by excluding replacement therapies and antiviral drugs, it was reported that patients with hemophilia used less daily medication compared to the control group and therefore experienced less drug-drug interactions. The authors attribute this to the careful prescribing approach in specialized hemophilia centers and the relatively younger 'elderly' study group. In the study, it was also determined that patients with hemophilia used anti-acids (especially proton pump inhibitors), cardiac drugs, urological drugs, anti-inflammatory drugs, and anti-rheumatic drugs more than those without hemophilia (11). Although our study is not comparing individuals with and without hemophilia, the most frequently used drugs in our patient group are similar.

In a single-center Italian study consisting of one hundred and thirty-five hemophilia patients, the patients were divided into two groups as over 55 and under. Polypharmacy (5 or more drugs) in elderly patients was significantly higher than in younger patients (27% vs 16%, $p=.001$). While the mean number of drugs used in the elderly group was 3.4 ± 2.29 , this number was 2.6 ± 1.8 in young people ($p=.03$). In addition, it was observed that the elderly group used more antihypertensive drugs, vitamins, proton pump inhibitors, and less anti-inflammatory drugs and topical pain relievers (for the musculoskeletal system) compared to the younger group. Researchers stated that they encountered less drug use than they expected in elderly hemophilia patients. Like in the other study previously mentioned, they suggested that the patients had close and regular follow-up in specialized hemophilia centers as the reason for this (2). Although there were no significant differences in median or mean patient ages (mean age 47.7 years in Italian group and median age was 40.79 in our group) and frequency of patients over 55 years of age between the two studies (27.4% vs 17%), the difference in the frequency of polypharmacy between the group of patients over and under 55 years of age was found to be significantly higher in our study (4.2% vs 33.3%).

Although not directly related to polypharmacy, the American Thrombosis and Hemostasis Network compared 200 hemophilia patients with a mean age of 61 years with age-matched controls from

two large studies (ARIC and NHANES). As this study is associated with cardiovascular diseases, the analysis is also on drugs in this area. It has been found that patients with hemophilia use antihypertensive, lipid and glucose-lowering drugs, especially aspirin, at a lower rate (12). Although the frequency of diabetes mellitus and hypertension was similar to our study, dyslipidemia was found to be significantly higher in this study (63.5% vs 2.6%). Since the use of acetylsalicylic acid in this study was indicated only in patients with cardiovascular disease (10%), it would not be correct to compare it with the general rate in our study (2.6%).

Being aware of the problems that hemophilia patients may encounter with the use of multiple drugs is the first and basic precaution that can be taken. With a detailed and holistic evaluation performed in specialized hemophilia centers, the functional characteristics, mood, cognitive capacity and current drug use of the patient should be questioned. In addition, close communication with other branches such as internal medicine, geriatrics and clinical pharmacology will be beneficial for patient management. Special care should be taken when selecting drugs that should be personalized according to the patient's age, functional status, co- and multi-morbidities, and most importantly, impaired hemostasis. In addition to the aforementioned subspecialties, hemophilia nurses have a major role in the management, coordination and follow-up of aging hemophilia patients (2).

In our opinion it is not suitable or sufficient to comply with standard recommendations and general guidelines in the management of multiple and comorbidities in patients with hemophilia. For the general population, the management of most age-related diseases is based on observational and interventional studies. For example, drugs recommended for use in the general population, such as anti-thrombotic agents in such studies, may not be appropriate in patients with bleeding disorders because they affect hemostasis. It is not always easy to conduct the large-scale studies needed to clarify treatment in the relatively small number of hemophiliacs. In such cases, information obtained from expert opinions and observational study data gain importance (1). Currently, the general information is that elderly hemophiliacs should be treated like their non-hemophiliac peers as long as factor replacement is performed (13).

CONCLUSION

Our study showed that polypharmacy and multimorbidities increase by age in hemophilia patients. For this reason, there is a need to collect and learn more information about the polypharmacy faced by elderly and multi-morbid hemophilia patients and the effect of these drugs on the patient's general condition and bleeding susceptibility. Moreover, health care professionals dealing with a rare disease such as

hemophilia should be informed and appropriately trained about this increasing problem in aging patients to update and optimize the interdisciplinary approach required in the management of complex and chronic elderly patients using multiple medications (14).

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interest. This research did not receive any funding.




References

1. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 197-206.
2. Riva S, Mancuso ME, Cortesi L, et al. Polypharmacy in older adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 2018; 24: e1-e3.
3. Riva S, Nobili A, Djade CD, Mancuso ME, Santagostino E, Pravettoni G. Cognitive and psychological profiles in treatment compliance: a study in an elderly population with hemophilia. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1141-6.
4. Grumbach K. Chronic illness, comorbidities, and the need for medical generalism. *Ann Fam Med* 2003; 1: 4-7.
5. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17: 230.
6. Mannucci PM, Iacobelli M. Progress in the contemporary management of hemophilia: The new issue of patient aging. *Eur J Intern Med* 2017; 43: 16-21.
7. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 34-41.
8. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 May; 20: 514-22.
9. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 303-12.
10. Mannucci PM, Nobili A, Pasina L; REPOSI Collaborators (REPOSI is the acronym of REgistro POliterate SIMI, Società Italiana di Medicina Interna). Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Intern Emerg Med* 2018; 13: 1191-200.
11. Mannucci PM, Nobili A, Marchesini E, et al. Rate and appropriateness of polypharmacy in older patients with hemophilia compared with age-matched controls. *Haemophilia* 2018; 24: 726-32.
12. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv* 2018; 2: 1325-33.
13. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009; 114:5256-63.
14. Mannucci PM. Aging with Hemophilia: The Challenge of Appropriate Drug Prescription. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 11: e2019056.

Perkütan akciğer iğne biyopsisi: teknik, komplikasyonlar ve tanısal etkinlik

Percutaneous lung needle biopsy: technique, complications and diagnostic accuracy

Emrah Akay¹  Sergen Mısırlı¹  Gülen Demirpolat¹  Nurhan Sarioğlu² 

Serpil Paksoy³  Erdoğan Bülbül¹  Bahar Yanık¹ 

¹ Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

² Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

³ Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Görüntüleme rehberliğinde yapılan transtorasik biyopsi işlemleri, lokal anestezi ile yapılabilmesi ve düşük komplikasyon riski nedeni ile klinisyenler tarafından tercih edilmektedir. Çalışmamızda bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) rehberliğinde yapılan perkütan akciğer biyopsilerinin teknik ve tanısal başarı oranlarını, komplikasyonlarını ve komplikasyonu arttıran olası sebepleri araştırmayı ve literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Seksen yedi hastaya US, 31 hastaya BT rehberliğinde perkütan akciğer biyopsisi yapılmış olup bu hastaların dosyaları ve radyolojik görüntüleri retrospektif olarak taranmıştır. Lezyonların boyutu, yerleşimi ve işlem sırasında geçilen transparankimal mesafe, iğne tipi, gelişen komplikasyonlar, histopatolojik sonuçlar, işlem süreleri ve maliyetleri not edilmiştir.

Bulgular: US ve BT rehberliğinde yapılan biyopsilerde tanısal başarı oranları sırası ile %91,9 ve %77,4 olarak hesaplanmıştır. US rehberliğinde ince iğne biyopsisi (İİAB) (n:33) ve kesici iğne biyopsisi (Tru-Cut) (n:54) yapılan 87 hastanın 85'inde komplikasyon gelişmemiştir. Bir hastada pnömotoraks, 1 hastada hemotoraks gözlenmiştir. BT rehberliğinde biyopsi yapılan hastaların 14'ünde pnömotoraks, 2' sinde parankimal kanama saptanmıştır. Yüz dört (%88,1) lezyona spesifik tanı koyulabilmektedir. US rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde, BT rehberliğinde yapılan işlemlere göre belirgin olarak düşük komplikasyon oranları saptanmıştır ($p < 0,001$). Komplikasyon gelişimi ile hastaların demografik özellikleri, lezyon boyutu, lokalizasyonu transparankimal mesafe arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). Plevral tabanlı lezyonlarda, parankimal yerleşimli lezyonlara göre komplikasyon gelişme olasılığı daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Sonuç: Akciğer lezyonlarının US ve BT rehberliğinde iğne biyopsileri teknik ve tanısal başarısı yüksek, majör komplikasyon oranı düşük işlemlerdir. Uygun lezyon yerleşimi durumunda US rehberliğinde yapılan biyopsi işlemleri tanısal başarısı yüksek, komplikasyon riski düşük, BT rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerine göre daha kısa süreli ve düşük maliyetli uygulamalardır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri; transtorasik biyopsi; ultrasonografi; bilgisayarlı tomografi.

ABSTRACT

Aim: Imaging-guided transthoracic biopsy procedures are preferred by clinicians as they can be performed under local anesthesia and have a low complication risk. In our study, we aimed to investigate the technical and diagnostic success rates of percutaneous lung biopsies performed under the guidance of computerized tomography (CT) and ultrasonography (US), complications, and possible reasons for increasing the complication rates and compare the results with the studies in the literature.

Sorumlu yazar: Emrah Akay
Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye
E-posta: emrahakay@hotmail.com
Başvuru tarihi: 25.04.2022 Kabul tarihi: 12.01.2023

Materials and Methods: Eighty-seven patients underwent US-guided, and 31 patients underwent CT-guided percutaneous lung biopsy. The files and radiological images of these patients were scanned retrospectively. The size and location of the lesions, the trans-parenchymal distance crossed during the procedure, needle type, complications, histopathological results, procedure times, and procedure costs were noted.

Results: Diagnostic success rates in US and CT guided biopsies were calculated as 91.9% and 77.4%, respectively. No complications developed in 85 of 87 patients who underwent US-guided fine needle (FNAB) (n:33) and cutting needle biopsy (Tru-Cut) (n:54). Pneumothorax was observed in one patient and hemothorax was observed in one patient. Pneumothorax was found in 14 of the patients who underwent CT-guided biopsy, and parenchymal hemorrhage was found in 2 of them. A specific diagnosis could be made for 104 (88.1%) lesions. Significantly lower complication rates were found in US-guided procedures compared to CT-guided biopsy procedures ($p<0.001$). No correlation was found between the development of complications and the demographic characteristics of the patients, lesion size, localization, and trans-parenchymal distance ($p>0.05$). Complications were found to be lower in pleural-based lesions compared to parenchymal lesions ($p<0.001$).

Conclusion: US and CT-guided needle biopsies of lung lesions are procedures with high technical and diagnostic success and low major complication rates. In case of appropriate lesion localization, US-guided biopsy procedures have high diagnostic success, low complication risk, shorter duration and lower cost compared to CT-guided biopsy procedures.

Keywords: Lung cancer, transthoracic biopsy, ultrasonography, computed tomography.

GİRİŞ

Akciğerin malign epitelyal tümörleri, kanser ile ilişkili ölümlerin başlıca nedenidir. Bu lezyonların tanısı, tedavinin erken dönemde ve etkin şekilde planlanmasında önem arz etmektedir. Kuşku lu lezyonlardan doku örneği alınmasında perkütan transtorasik iğne biyopsileri sıklıkla tercih edilen ana yöntemlerdendir.

Akciğer lezyonlarının yüksek rezolüsyonla görüntülenmesindeki başarısı ve metalik iğnelerin pozisyonlarını net olarak gösterebilmesi ile bilgisayarlı tomografiyi (BT) günümüzde transtorasik biyopsi uygulamasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi haline getirmiştir (1–3). Ancak iyonizan radyasyon içermesi ve henüz yaygın kullanıma girmemiş olan, operatör ve hastanın radyasyon maruziyetini belirgin olarak arttıran BT floroskopi uygulaması dışında işlemin gerçek zamanlı takibine elverişli olmaması BT' nin dezavantajlarıdır. Gerçek zamanlı takip yapılamaması, özellikle küçük boyutlu ve derin parankimal yerleşimli lezyonlarda çoklu ponksiyon yapılmasını gerektirebilmekte, işlem süresini ve komplikasyon gelişme riskini arttırabilmektedir (4–6). Bunun dışında BT rehberliğinde yapılan işlemler, özellikle biyopsi işlemleri için kullanılabilir ayrı bir BT cihazı bulunmayan ve tanısal radyoloji yoğunluğu yüksek olan hastanelerde rutin işleyişe engel teşkil edebilmektedir.

Ultrasonografi (US), iyonizan radyasyon içermemesi, işlemin gerçek zamanlı takibine izin

vermesi, yoğun bakımdan çıkamayacak durumdaki hastalarda hasta başı uygulama imkanı sağlaması gibi avantajlara sahiptir. US' nin biyopsi işlemi sırasında oluşabilecek pnömotoraksın tanısında direkt grafiye yakın tanısal doğruluk sağladığı da gösterilmiştir (7). Ancak US sadece plevral tabanlı lezyonların biyopsisinde kullanılabilen olup, transtorasik biyopsi işlemlerinde kullanımının önündeki en büyük engel havalanmış akciğer parankimi ile çevrili lezyonların görüntülenmesine uygun olmamasıdır.

Perkütan akciğer biyopsileri ince iğneler ve kesici iğneler ile yapılabilmektedir. Bu seçimde lezyonun boyutu, yerleşimi, ayrıca kurumun imkanları ve yapan doktorun tercihi etkilidir. Her iki tekniğin de akciğer kanseri tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, komplikasyon oranı kabul edilebilir düzeylerde (5, 6). Bununla birlikte kesici iğne biyopsilerinin (Tru-Cut), ince iğne aspirasyon biyopsilerine (İİAB) kıyasla benign lezyonların tanınmasını arttırdığı ayrıca özellikle lenfoproliferatif hastalıklarda hücre tipinin karakterize edilmesini sağladığı ancak pnömotoraks ve parankimal kanama gibi komplikasyonları hafif arttırdığı bildirilmiştir (8, 9). Son yıllarda yapılan bir meta analiz sonuçları ise bu çalışmalar ile tezat oluşturmaktadır. Bu meta analizde Tru-Cut ile pnömotoraks ve hemoptizi gibi komplikasyonların gelişme riskinin İİAB'ye kıyasla değişiklik göstermediği saptanmıştır (10). Biz bu çalışmamızda

kurumumuzda yapılan, perkütan akciğer biyopsilerinin teknik ve tanısal başarı oranlarını, gelişen komplikasyonları ve komplikasyonları arttıran olası sebepleri araştırdık ve literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Veri Toplanması

Bu çalışmaya kurumumuzdan etik kurul onayı alınmıştır. Eylül 2018 ile Ocak 2022 tarihleri arasında herhangi bir yaşta ve cinsiyette olup akciğerinde kuşku lezyonu bulunan ve US veya BT rehberliğinde Tru-Cut veya İİAB yapılan 124 hastanın tıbbi kayıtları ve radyolojik görüntüleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri elde edilmiştir.

İşlem Öncesinde Hastaların Değerlendirilmesi ve Biyopsi Tekniği

İşlem öncesinde hastalar biyopsi endikasyonu, lezyon lokalizasyonu ve biyopsi işlemine uygunluk (koagülasyon profili, international normalized ratio [INR], antitrombosit antikoagülan ilaç kullanımı ve işlemi tolere edebilme kapasitesi) açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil etme kriterleri; bronkoskopi ile örneklem yapılmayan tek nodül, bilinen malignitesi bulunmayan hastada multipl nodül ve balgam kültürü, seroloji, bronkoalveoler lavaj ile tanı koyulamayan tek veya multipl konsolidasyondur. Çalışmadan dışlama kriterleri; hastanın koopere olamaması, şiddetli solunum yetmezliği, şiddetli interstisyel akciğer hastalığı, akciğer parankimi dışında yer alan toraks lezyonları, diyafragmaya yakın küçük lezyonlar, hiler vasküler yapılara ve ana bronşlara yakın santral yerleşimli lezyonlardır.

Tüm hastaların mevcut kontrastlı toraks BT ve pozitron emisyon tomografi görüntüleri değerlendirildikten sonra plevra ile ilişkili lezyonu olan hastalar US rehberliğinde biyopsiye uygunluğu açısından incelenmiştir. Biyopsi işlemine uygun bulunan olgular işlem öncesinde perkütan akciğer biyopsisinin gerekliliği, etkinliği ve nasıl yapılacağı, ayrıca olası komplikasyonlar açısından bilgilendirilmiş ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Tüm müdahaleler 10 yıllık deneyimi olan bir girişimsel radyolog ile bir uzmanlık öğrencisi tarafından BT veya US rehberliğinde gerçekleştirilmiştir. BT rehberliğinde yapılan işlemler 64 kesitli, açılabilir gantry ve kesit belirleme lazer işaretleyici donanımlarına sahip BT cihazı (Toshiba Medical Systems Aquilion 64, Japonya) ile yapılmıştır. BT rehberliğinde biyopsi yapılacak

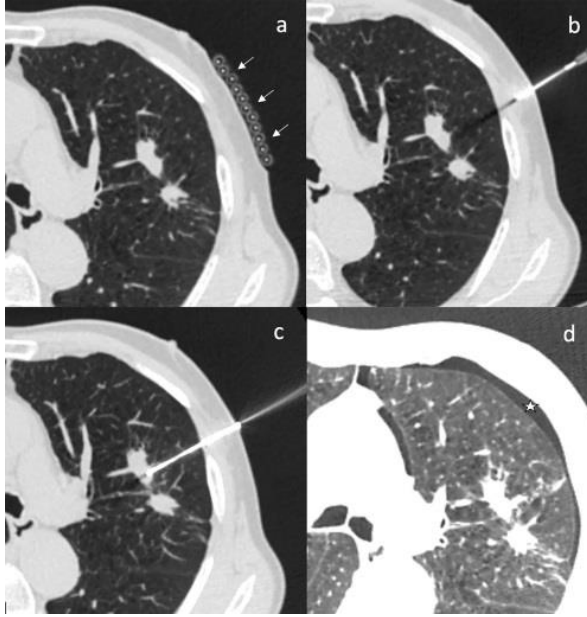
hastalara işlemden önce lezyon düzeyinden düşük doz kontrastsız kesitler alınmıştır.

US rehberliğinde yapılan işlemlerde HD11 XE (Philips Healthcare, Eindhoven, Netherlands) US cihazı ve 1–5 MHz konveks prob kullanılmıştır. Problarda biyopsi aparatı kullanılmamıştır. Biyopsiden önce prob %75 etanol solüsyonu ile temizlenmiş ardından steril kılıf giydirilmiştir.

Hastalar lezyonun yerleşimine, boyutuna ve hastanın tolere edebilmesine göre supin, pron veya lateral dekübit pozisyonunda yatırılmıştır. BT’de laser ve metalik grid sistemleri ile deri girişi işaretlenmiştir (Şekil-1a). İğne trasesi kotlardan ve vasküler yapılardan uzak, kitleye en yakın ve mümkün olduğunca plevraya dik olacak şekilde belirlenmiştir. Giriş yeri sterilize edildikten sonra %2 lidocaine ile uyuşturulmuştur (Şekil-1b, 1c). Hastalarda sedasyon uygulanmamıştır. Her iki uygulamada da plevradan geçerken hastaya nefes tutturulmuştur. İİAB’de 20G veya 22G Chiba (CookMedical, Inc., Bloomington, IN) iğne kullanılmıştır. Mikst lezyonlarda lezyonun solid kısmı, santrali nekrotik lezyonlarda da duvarı hedeflenmiştir. İİAB ile alınan örnekler lama yayılarak alkol fiksasyon uygulaması sonrasında sitolojik incelemeye gönderilmiştir. Tru-Cut uygulaması 18 G yarı otomatik biyopsi tabancaları (Geotek Medikal, Ankara, Türkiye), ile yapılmış olup elde edilen materyal formaldehit solüsyonu içerisinde patoloji bölümüne gönderilmiştir. İşlem tamamlandıktan sonra hastalar gözlem odasına alınmış ve işlem yapılan tarafı üzerine yatırılmıştır. Hastalar intratorasik basıncı arttıracığı için konuşmalarını, öksürmemeleri ve hareket etmemeleri konusunda uyarılmıştır. Tüm hastalara biyopsi sonrası ve işlemden 4 saat sonra kontrol PA akciğer grafileri çekilmiştir. Klinik olarak önemsiz pnömotoraks saptanan hastalar vital bulguları takip edilerek 4. saat sonrasında elde edilen takip akciğer grafisinde pnömotoraks miktarında anlamlı değişiklik saptanmaması durumunda öneriler ile taburcu edilmiştir. İşlem sonrası semptomatik hale gelen, ilk akciğer grafisinden itibaren klinik olarak anlamlı pnömotoraks saptanan ve kontrol grafilerinde pnömotoraksı arttığı saptanan hastaların takip ve gereklilik halinde tedavi amacıyla hastaneye yatışı yapılmıştır.

Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom gibi kesin tanı koyulabilen hastalarda ve sitolojik değerlendirme sonunda malignite açısından kuşku veya maligniteyi düşündüren bulgular saptanan hastalarda ise işlem tanısal açıdan başarılı kabul edilmiştir. Az sayıda hücre içeren veya yetersiz materyal, kan hücreleri içeren

sitolojik örnekler elde edilen işlemler tanısal açıdan başarısız kabul edilmiştir.



Şekil-1. 68 yaşında erkek hasta. Sol akciğer superior lingular segmentte 14x7 mm boyutta spiküler kontürlü nodüle yönelik BT rehberliğinde biyopsi işlemi; iğne giriş yerinin saptanması için kullanılan metal grid (oklar) sisteminin uygulaması (a) giriş yeri saptandıktan sonra lokal anestezi uygulaması için kullanılan iğne ucu ile açılı ve yönlendirilmesinin belirlenmesi (b) biyopsi iğnesi konumunun kontrol görüntüsü (c) işlem sonrası gelişen pnömotoraks (yıldız) (d).

Lezyonların patolojik değerlendirilmesi

Hastanemizin patoloji laboratuvarında akciğer tümörlerinin tanısında ince iğne aspirasyon sitolojik yaymaları, sıvı bazlı sitolojik yaymalar ve hücre bloğu hazırlanarak elde edilen materyaller ışık mikroskopunda histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirilmekte olup moleküler analiz yapılamamaktadır.

Verilerin Analizi

Hastaların toraks BT görüntülerinde lezyonların boyutu, yerleşimi, biyopsi işlemi sırasında geçilen akciğer parankim uzunluğu kaydedilmiştir. Lezyonlar <2 cm, 2-5 cm ve >5 cm olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Alınan materyallerin patolojik sonuçları ve işlem sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar not edilmiştir.

Hasta yaşının, cinsiyetinin, lezyon boyutunun, lezyonun akciğerdeki lokalizasyonunun, işlem sırasında geçilen transparankimal mesafenin,

pnömsiyon sayısının ve eşlik eden amfizemin komplikasyon riskini artırıp artırmadığı araştırılmıştır.

Son olarak US ve BT rehberliğinde yapılan işlemler, toplam işlem süreleri ve maliyetleri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistik Yöntemi

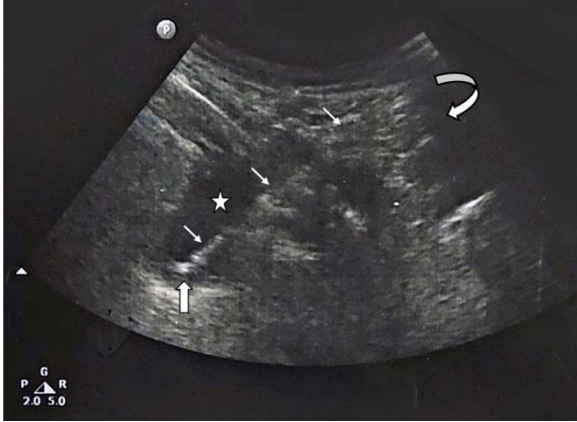
İstatistiksel analiz Windows için SPSS versiyon 22 (IBM, Corp., Armonk, NY., USA) programı kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenlerin tanımlayıcı analizi frekans dağılımı belirlendi. Nicel değişkenlerin karakteristik parametreleri (ortalama, ortanca, aralık) hesaplandı ve eğer $p < 0,05$ ise farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Tüm verilerin normallik dağılımı Shapiro-wilk testi ile yapıldı. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalardaki lezyonların plevraya uzaklıkları arasındaki istatistiksel anlamlılık Mann Whitney U testi ile incelendi ($p < 0,01$). Lezyon boyutu ile tanısal başarı arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman Korelasyon (ρ) testi kullanıldı.

BULGULAR

Periferik akciğer lezyonu olan toplam 124 hastanın birinde hastanın nefes tutamaması 5 hastada ise işlem günü lezyonların boyutlarında belirgin regresyon saptanması nedeni ile biyopsi yapılmamıştır. Biyopsiye alınan tüm hastalarda işlem teknik açıdan başarılı olmuştur. Toplam 87 hastaya US (Şekil-2), 31 hastaya da BT (Şekil-3) rehberliğinde perkütan akciğer biyopsisi yapılmıştır. BT rehberliğindeki biyopsilerde ince iğne, US rehberliğindeki biyopsilerde ise ince iğne ve Tru-Cut biyopsi iğneleri kullanılmıştır. Tru-Cut ile 54, ince iğne ile 64 lezyona biyopsi yapılmıştır. İşlem sırasında hastaların 68'i prone, 38'i supin, 12'si lateral dekübit pozisyonunda yatırılmıştır. Hastaların 99'u (%83,9) erkek, 19'i (%16,1) kadın olup, yaş ortalaması 68 (yaş aralığı: 30-88) olarak hesaplanmıştır.

Sitolojik ve histopatolojik değerlendirme ile 104 (%88,1) lezyona spesifik tanı koyulabilmiştir. Lezyonların %12,7'si benign, %11,9'u non-diagnostik, %8,5'i malignite kuşkulu, %7,6'sı sınıflandırılmamış malign, %5,1'i küçük hücreli akciğer karsinomu, %48,3'ü küçük hücre dışı akciğer karsinomu, %5,1'i metastaz, %0,8'i plevrallı kaynaklı malignite şeklinde bildirilmiş olup en sık saptanan malignite küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olmuştur (Şekil-4). İİAB

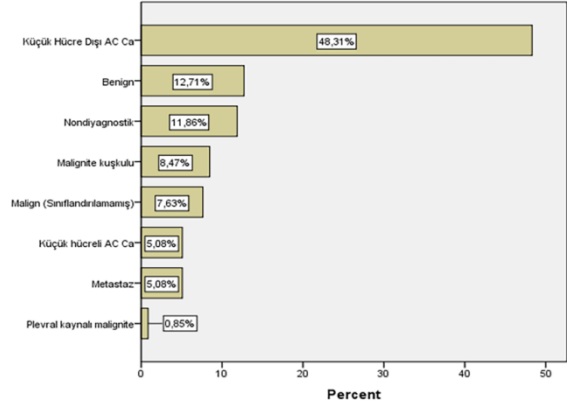
yapılan toplam 64 lezyonun 11'inde (%17,2), Tru-Cut ile biyopsi yapılan toplam 54 lezyonun 3'ünde (%5,5) tanısal sonuç alınamamıştır. US ve BT rehberliğinde yapılan biyopsilerde ise tanısal başarı oranları sırası ile %91,9 ve %77,4 olarak hesaplanmıştır. US rehberliğinde yapılan İİAB işlemlerinde %82,2, Tru-Cut ile biyopsi işlemlerinde %94,4 tanısal başarı saptanmıştır. Çalışmamızda biyopsi yapılan lezyonlar <2 cm, 2-5 cm ve >5 cm olmak üzere üç gruba ayrılmış olup lezyon boyutu ile tanısal başarı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil-2. 70 Yaşında erkek hastada 37 mm çapındaki plevral tabanlı kitleye (yıldız) yapılan US rehberliğinde Tru-Cut görüntüsünde iğne ucu (kalın ok), iğne trasesi (ince oklar) ve kotun yarattığı akustik gölgelenme (eğri ok) gözleniyor. Patoloji sonucu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (Adenokanser) olarak sonuçlanmıştır.



Şekil-3. 58 Yaşında erkek hastada 15 mm çapındaki spiküler konturlu nodüle yapılan İİAB patoloji sonucu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (Adenokanser) olarak sonuçlanmıştır.



Şekil-4 Lezyonların patoloji sonuçları.

Lezyonların ortalama boyutu 46,90 mm, İİAB yapılan lezyonların ortalama boyutu 39,70 mm (13-80 mm), Tru-Cut yapılan lezyonların ise 55,43 mm (17-140 mm) idi. İİAB yapılan 64 hastanın 16'sında, Tru-Cut biyopsi yapılan 54 hastanın 2'sinde komplikasyon gelişmiştir.

BT ve US rehberliğinde biyopsi yapılan lezyonların ortalama boyutları sırasıyla 36,94 mm (13-80 mm) ve 50,45 mm (17-140 mm) idi. US rehberliğinde İİAB (n:33) ve Tru-Cut (n:54) yapılan toplam 87 hastanın 85'inde komplikasyon gelişmemiş olup bir hastada klinik olarak asemptomatik pnömotoraks, bir hastada ise müdahale gerektirmeyen hemotoraks gelişmiştir (Şekil-1d). BT rehberliğinde biyopsi yapılan 10 hastada klinik anlamlı olmayan minimal düzeyde pnömotoraks, dört hastada tüp drenajı gerektiren ileri düzeyde pnömotoraks gelişmiştir. Kontrol toraks BT incelemelerinde iki hastada lezyon çevresinde kendini sınırlayan pulmoner kanama (Şekil-5) saptanmıştır. Hemoptizinin eşlik edebildiği minör alveolar kanama hastalar için endişe verici olsa da vakaların %86'nda sadece iğne trasesinde minör alveolar kanama şeklinde gözlenmektedir (9). Bu tip trase kanaması bulguları çalışmamızda komplikasyon grubunda kabul edilmemiştir. Çalışmamızda komplikasyon gelişimi ile lezyon boyutu ($p = 0,206$), lezyon lokalizasyonu ($p = 0,596$), hasta yaşı ($p = 0,700$), cinsiyeti ($p = 0,186$) ve BT'de amfizem saptanması ($p = 0,458$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda uygulanan transtorasik biyopsi işlemlerinde, tek ponksiyon ile tamamlanan toplam 113 işlemin 15'inde komplikasyon gelişmiş olup (13,3%), birden fazla ponksiyon yapılmış olan toplam beş işlemin üçünde (60%) komplikasyon gelişmiştir.



Şekil-5. 70 Yaşında amfizemli erkek hastada spiküler konturlu kitleye yapılan İİAB patoloji sonucu sınıflandırılmamış malignite olarak gelmiştir. İşlem sırasında lezyon (yıldız) çevresinde parankimal hemoraji (ok) ve minimal pnömotoraks (kavisli ok) bulguları gözlenmiştir.

BT rehberliğinde işlem yapılan ve komplikasyon gelişen 16 hastada ortalama transparankimal mesafe 21,75 mm, komplikasyon gelişmeyen 15 hastada ise ortalama 12 mm olarak hesaplanmış olup istatistiksel analizde transparankimal mesafe ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Ortalama işlem süresi US rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde 960 saniye, BT rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde 2040 saniye olarak hesaplanmış olup US rehberliğinde yapılan işlemlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda kısa işlem süreleri gözlenmiştir ($p<0,001$).

Çalışmamızın yapılmış olduğu tarih aralığında geçerli olan SUT tebliğine göre yapılan maliyet hesaplamasında BT rehberliğinde yapılan biyopsi işlemleri için yapılan ödemenin 89 TL, US rehberliğinde yapılan işlemler için ise 61 TL olduğu saptanmıştır. BT rehberliğinde yapılan işlemlerde lezyonun plevral veya parankimal yerleşimli olması işlem için yapılan ödeme miktarını değiştirmemektedir.

Hasta demografik verileri, biyopsi işlemi ve lezyon özellikleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1. Hasta demografik verileri, biyopsi işlemi ve lezyon özellikleri.

	n (%)
Toplam	118
Hasta yaşı (Ortalama±SD (Aralık))	67,76±9,7 (30-88)
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	99 (83,9) / 19 (16,1)
Amfizem (Var / Yok)	44 (37,3) / 74 (62,7)
Biyopsi tipi (US / BT Rehberliğinde)	87 (73,7) / 31 (26,3)
Biyopsi iğne tipi (İİAB / Tru-Cut)	64 (54,2) / 54 (45,8)
Biyopsi pozisyonu (Prone / Supin)	50 (42,4) / 68 (57,6)
Lezyon lokalizasyonu	
Sağ akciğer üst lob	41 (34,7)
Sağ akciğer alt lob	30 (25,4)
Sol akciğer üst lob	28 (23,7)
Sol akciğer alt lob	19 (16,1)
Lezyon boyutu	
<2 cm	10 (8,5)
2-5 cm	64 (54,2)
>5 cm	44 (37,3)

TARTIŞMA

Bu çalışmada US ve BT rehberliğinde yapılan perkütan akciğer biyopsilerinin periferik akciğer lezyonlarına tanısında etkin yöntemler olduğu gösterilmiştir. US rehberliğinde yapılan İİAB işlemlerinde %82,2, Tru-Cut işlemlerinde %94,4 tanısıl başarı saptanmış olup, İİAB ile Tru-Cut tanısıl başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürde BT rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde tanısıl başarı oranı %77 ila %96, US rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde %76 ila %97,1 aralığında bildirilmiştir (6, 11–15). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir. Oliveira ve ark. US rehberliğinde yapılan İİAB ve Tru-Cut tanısıl başarısını sırasıyla %91,2 ve %88,9 bulmuşlardır (16).

Sonuçlarımızla uyumlu olacak şekilde Laurent ve ark çapı ≤ 2 cm ve >2 cm lezyonlarda tanısıl doğrulukta anlamlı farklılık tespit etmemiştir (17). Büyük lezyonlarda küçük lezyonlardan daha fazla yeterli örnek alındığını ve lezyonun boyutu küçüldükçe tanısıl doğruluğun azaldığını gösteren çalışmalar vardır (9, 14, 18, 19). Literatürde küçük lezyonların tanısıl doğruluğunun değişkenliğinin hasta seçimine, biyopsiyi yapan kişinin deneyimine, işlem sırasında patoloğ bulunup bulunmamasına, materyali değerlendiren patoloji uzmanının deneyimine ve biyopsi araçlarının seçimine bağlı olabileceği belirtilmiştir (19).

Girişimsel Radyoloji Topluluğu (The Society of Interventional Radiology-SIR) perkütan iğne biyopsisi yönergesinde komplikasyonları minör ve majör olmak üzere 2 gruba ayırmıştır (19). Minör komplikasyonlar girişim gerekmeyen pnömotoraks, lezyon çevresinde pulmoner kanama ve spontan duran hemoptizi; majör komplikasyonlar girişim gereken pnömotoraks, hemotoraks, iğne trasesinde tümör ekilmesi, hava embolisi ve ölümdür. Bu çalışmada US rehberliğinde yapılan biyopsilerde, işlem sırasında ve sonrasında gözlenen komplikasyon oranları BT rehberliğinde yapılan işlemlere kıyasla belirgin olarak daha düşük gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu durum US rehberliğinde yapılan işlemlerde akciğer parankiminin çok sınırlı geçilmesine veya hiç geçilmemesine bağlı olabilir. Çalışma grubumuzda 10 hastada girişim gerekmeyen pnömotoraks, 2 hastada lezyon çevresinde parankimal kanama olmak üzere 12 hastada minör, 4 hastada tedavi gerektiren pnömotoraks, 1 hastada ise hemotoraks olmak

üzere toplam 5 hastada majör komplikasyon gelişmiştir. Hiçbir hastada hava embolisi ve mortalite görülmemiştir.

Çalışmamızda biyopsi işleminde kullanılan iğne tipi ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Guimaraes ve ark çalışmalarında İİAB ve Tru-Cut yapılan hastalardaki toplam komplikasyon oranında anlamlı fark saptanmazken; pnömotoraks İİAB yapılan hastalarda, pulmoner hematoma ise Tru-Cut yapılan hastalarda anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmuştur. Bununla beraber Tru-Cut yapılan hastalarda pulmoner hematoma daha fazla oluşunun klinik uygulamada major etkisinin olmadığı da gösterilmiştir. Aynı çalışmada bizim sonuçlarımızda saptadığımız şekilde yaş ve cinsiyetin komplikasyon riskini değiştirmediği görülmüştür (18).

Hasta grubumuzda pnömotoraks en sık saptanan komplikasyon olmuş ve 118 hastanın 15'inde tespit edilmiştir. Pnömotoraks saptanan 15 hastanın sadece 1'ine US, diğerlerine BT rehberliğinde biyopsi işlemi uygulanmıştır. Pnömotoraks gelişen hastaların 4'üne göğüs tüpü takılması gerekmiştir. Literatürde perkütan transtoraksik biyopsi işlemlerinde pnömotoraksın görülme sıklığının %2,8 ila %61 arasında, majör pnömotoraks gelişip göğüs tüpü yerleştirilmesi gereken hastaların oranı ise %0,5- 6,6 oranında bildirilmiştir (9, 13, 14, 18, 20-22). Bizim hasta grubumuzda gözlemediğimiz ortalama %11'lik pnömotoraks ve %3,4 oranında saptanan majör pnömotoraks, literatürde bildirilen bu aralıklara uymaktadır.

Uzun transparankimal mesafenin pnömotoraks riskini arttırdığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen bu çalışmada BT rehberliğinde biyopsi yapılan ve pnömotoraks gelişmeyen grupta ortalama parankim mesafesi 15 mm, pnömotoraks gelişen hasta grubunda ise ortalama parankim mesafesi 20,25 mm olarak hesaplanmış, ancak yapılan istatistiksel analizde transparankimal mesafe ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Yeow ve ark.'nın çalışmalarında pnömotoraks plevraya oturan lezyonlarda %13, akciğer parankiminin geçildiği lezyonlarda ise %29 oranında görülmüştür. Aynı çalışmada lezyon boyutunun ≤ 2 cm olmasının pnömotoraks ve parankimal kanama için en büyük risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (23). Guo ve ark. pnömotoraksın, parankimal kanamanın ve düşük tanısıl doğruluğun ≤ 2 cm lezyonlarda daha sık

olduğunu saptamışlardır (24). Bizim çalışmamızda BT rehberliğinde biyopsi yapılan hastalarda lezyon boyutu ile pnömotoraks gelişimi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Biyopsi işleminde Tru-Cut iğne yerine ince iğnenin kullanılmasının, fissürlerin veya bül ve bleblerin geçilmemesinin, iğne çıkarıldıktan sonra kan yaması kullanılmasının ayrıca koaksiyal tekniğin uygulanmasının pnömotoraks riskini azalttığı bildirilmiştir (19).

İkinci en sık görülen komplikasyon olan parankimal kanama çalışma grubumuzda sadece akciğer parankimi ile çevrili olan ve BT rehberliğinde yapılan 2 hastada (%1,7) gözlenmiştir. Literatürde pulmoner kanama insidansı %2,4-65,6 oranında bildirilmektedir (6, 9, 15, 18, 19, 25). Kanamaya hemoptizi, hipoksi ve şokun eşlik edebileceği de belirtilmiştir. Bizim iki hastamızda pulmoner kanama minör düzeyde olup asemptomatik seyretmiştir. Çalışmamızda lezyonun plevraya uzaklığı ile pulmoner kanama arasında korelasyon bulunmasına rağmen anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada uzun transparankimal mesafenin, küçük lezyon boyutunun ve lezyonun plevra ile ilişkisiz oluşunun parankimal kanamayı arttırdığı gösterilmiştir (19).

Literatürde US rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde ortalama süre 321 ila 1882 saniye olarak, BT rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde ortalama süre 556 ila 2712 saniye olarak bildirilmiş olup, çalışmamızda işlem süreleri literatürde tanımlanan süre aralığında hesaplanmıştır (6, 12).

Kaynaklar

1. Gupta S, Madoff DC. Image-Guided Percutaneous Needle Biopsy in Cancer Diagnosis and Staging. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007; 10 (2): 88–101.
2. Tsai IC, Tsai WL, Chen MC et al. CT-guided core biopsy of lung lesions: A primer. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193: 1228–35.
3. Rossi UG, Seitun S, Ferro C. MDCT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of the lung using the transscapular approach. *CardioVasc Intervent Radiol.* 2011; 34(1):184–7.
4. Lee MH, Lubner MG, Hinshaw JL et al. Ultrasound guidance versus CT guidance for peripheral lung biopsy: Performance according to lesion size and pleural contact. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 210 (3), W110–7.
5. di Bardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thoracic Dis.* 2015; 7 (Suppl 4): 304–16.
6. Sconfienza LM, Mauri G, Grossi F et al. Pleural and peripheral lung lesions: Comparison of US- and CT-guided biopsy. *Radiology.* 2013; 266 (3): 930–5.
7. Sartori S. Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pleuropulmonary pathology. *World J Radiol.* 2010; 2 (2): 83.

İşlem maliyeti karşılaştırmasında, aynı tip biyopsi iğnesi kullanılarak yapılan BT rehberliğinde biyopsinin US rehberliğinde yapılan işleme göre %31,7 daha yüksek maliyete sahip olduğu gözlenmiş olup plevral tabanlı ve periferik yerleşimli lezyonların biyopsisinde US rehberliğinde işlemin tercih edilmesinin toplam işlem maliyetini azaltacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Bu çalışma sadece tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır ve vaka sayısı nispeten azdır. Hastaların büyük bir kısmında takipte mortalite gelişmesi sebebiyle cerrahi işlem ya da takip yapılmadığından biyopsi işlemlerinin tanısal duyarlılık, özgüllük, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları hesaplanamamıştır. Plevral tabanlı olmayan lezyonlara sadece İİAB yapıldığı için, parankimal lezyonlarda İİAB ve Tru-Cut tanısal başarı ve komplikasyon oranları karşılaştırılamamıştır. İşlem sırasında sitotekniker veya sitopatolog bulunmadığından yeterli materyal alınıp-alınmadığı bilinmeden işlemler sonlandırılmıştır.

SONUÇ

Periferik akciğer lezyonlarının US ve BT rehberliğinde yapılan iğne biyopsileri, teknik ve tanısal başarısı yüksek, majör komplikasyon oranı düşük işlemler olup, US rehberliğinde yapılan biyopsi işlemleri, BT rehberliğindeki işlemlere kıyasla daha kısa süreli ve düşük maliyetlidir. US rehberliğinde yapılan işlemlerde Tru-cut iğne kullanılması tanısal başarıyı arttırmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

8. Yao X, Gomes MM, Tsao MS et al. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: A systematic review. *Curr Oncol*. 2012; 19 (1): 16–27.
9. Winokur RS, Pua BB, Sullivan B et al. Percutaneous lung biopsy: Technique, efficacy, and complications. *Semin Intervent Radiol*. 2013; 30 (2): 121–7.
10. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017; 27 (1): 138–48.
11. Huang W, Ye J, Qiu Y et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Core Needle Biopsy of Peripheral Pulmonary Nodules \leq 2 cm: Diagnostic Performance, Safety and Influence Factors. *Front Oncol*. 2021; 11, 1584.
12. Sheth S, Hamper UM, Stanley DB et al. Ultrasonography US Guidance for Thoracic Biopsy: A Valuable Alternative to CT. *Radiology*. 1999; 210 (3), 721-6.
13. Anzidei M, Porfiri A, Andrani F et al. Imaging-guided chest biopsies: techniques and clinical results. *Insights into imaging*, 2017; 8 (4), 419-28.
14. Guo YQ, Liao XH, Li ZX et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Needle Biopsy for Peripheral Pulmonary Lesions: Diagnostic Accuracy and Influencing Factors. *Ultrasound Med Biol*. 2018; 44 (5): 1003–11.
15. Yamamoto N, Watanabe T, Yamada K et al. Efficacy and safety of ultrasound (US) guided percutaneous needle biopsy for peripheral lung or pleural lesion: Comparison with computed tomography (CT) guided needle biopsy. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (3): 936–43.
16. Portela-Oliveira E, Souza CA, Gupta A et al. Ultrasound-guided percutaneous biopsy of thoracic lesions: high diagnostic yield and low complication rate. *Clin Radiol*. 2021; 76 (4): 281–6.
17. Laurent F, Latrabe V, Vergier B et al. CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: Results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol*. 2000; 55 (4): 281–7.
18. Guimarães MD, Marchiori E, Hochhegger B et al. CT-guided biopsy of lung lesions: Defining the best needle option for a specific diagnosis. *Clinics*. 2014; 69 (5): 335–40.
19. Huang M de, Weng HH, Hsu SL et al. Accuracy and complications of CT-guided pulmonary core biopsy in small nodules: A single-center experience. *Cancer Imaging*. 2019; 19 (1): 1–10.
20. Mills M, Choi J, El-Haddad G et al. Retrospective analysis of technical success rate and procedure-related complications of 867 percutaneous CT-guided needle biopsies of lung lesions. *Clin Radiol*. 2017; 72(12):1038–46.
21. Tae JK, Lee JH, Lee CT et al. Diagnostic accuracy of CT-guided core biopsy of ground-glass opacity pulmonary lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190(1):234–9.
22. Sartori S, Tombesi P, Trevisani L et al. Accuracy of transthoracic sonography in detection of pneumothorax after sonographically guided lung biopsy: Prospective comparison with chest radiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188 (1): 37–41.
23. Yeow KM, Su IH, Pan KT et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: Multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest*. 2004; 126(3):748–54.
24. Guo YQ, Liao XH, Li ZX et al. Ultrasound-guided percutaneous needle biopsy for peripheral pulmonary lesions: diagnostic accuracy and influencing factors. *Ultrasound Med Biol*. 2018; 44.5: 1003-11.
25. Nair A, Anirudh S, Moorthy S et al. CT-guided lung fine needle aspiration biopsy: Analysis of efficacy, yield and intricacies. *Indian J Med and Paediatr Oncol*. 2018; 39 (2): 178–83.


A comprehensive analysis of subungual melanomas in a tertiary center:

Is amputation outmoded?

Bir üçüncü basamak merkezde subungual melanomların kapsamlı analizi:

Amputasyon eski bir seçenek mi?

Mehmet Emre Yeğin 

Vasif Mammadov 

Ege Topaloğlu 

Ersin Gür 

Yiğit Özer Tiftikcioğlu 

Tahir Gürler 

Ege University Faculty of Medicine, Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Subungual melanoma is a rare entity. The literature lacks information about its treatment. Alternative treatments exist; amputation or wide local excision (WLE), with or without sentinel lymph node biopsy (SLNB). This study discusses the classical approach for subungual melanoma and compares it with the alternatives.

Materials and Methods: A retrospective analysis of subungual melanoma cases between 2008 and 2020 in a tertiary center was done.

Results: Thirteen patients were found to have subungual melanoma. Amputation and SLNB were the treatment of choice in 12 patients with invasive diseases. In one patient with a in-situ illness, WLE and SLNB were applied. Mean Breslow thickness was found to be 4.2 mm. The preoperative evaluation showed no signs of metastases in 10 patients, and these patients had SLNB. Two patients had pathological lymph node characteristics in the preoperative evaluation and had elective lymph node dissection (ELND) without SLNB. The mean follow-up was six years, and seven patients died during the follow-ups. Six patients died of natural causes, while one died of systemic disease.

Conclusion: Subungual melanoma is a disease that can be controlled with amputation. WLE can be used in in-situ melanomas, but amputation is still a good choice for invasive illnesses.

Keywords: Amputation, lymph node dissection, melanoma, neoplasm metastasis, sentinel lymph node.

ÖZ

Amaç: Subungual melanom nadir görülen bir durumdur. Literatürde tedavisi hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır. Alternatif tedaviler mevcuttur; sentinel lenf nodu diseksiyonu ile birlikte veya yalnızca amputasyon veya geniş lokal eksizyon (WLE) uygulanabilmektedir. Bu çalışmada subungual melanom için klasik yaklaşım tartışılmış ve alternatifleri ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir merkezde 2008 ve 2020 yılları arasındaki subungual melanom vakalarının retrospektif analizi yapılmıştır.

Bulgular: 13 hastada subungual melanom tespit edilmiştir. İnvaziv hastalığı olan 12 hastada tedavi ampütasyon ve SLNB'dir. Yalnızca in-situ melanomu olan bir hastaya, WLE ve SLNB uygulanmıştır. Ortalama Breslow kalınlığı 4,2 mm'dir. Ameliyat öncesi değerlendirmede hastaların 10'unda metastaz bulgusu görülmemiş ve bu hastalara SLNB uygulanmıştır. İki hastada preoperatif değerlendirmede patolojik lenf nodu özellikleri saptanmış ve SLNB'siz elektif lenf nodu diseksiyonu (ELND) tedaviye eklenmiştir. Ortalama takip süresi 6 yıldır ve takipler sırasında 7 hasta kaybedilmiştir. Hastaların altısı doğal nedenlerle, bir hasta ise sistemik hastalıklardan kaybedilmiştir.

Corresponding author: Mehmet Emre Yeğin
Ege University Faculty of Medicine, Plastic, Reconstructive and
Aesthetic Surgery Department, Izmir, Türkiye
E-posta: mehmetemreyegin@yahoo.com
Application date: 23.05.2022 Accepted: 03.10.2022

Sonuç: Subungual melanom amputasyon ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. WLE, in-situ melanomlarda kullanılabilir; ancak amputasyon invaziv hastalıklar için hala iyi bir seçimdir.

Anahtar Sözcükler: Amputasyon, lenf nodu diseksiyonu, melanom, neoplazi metastazi, sentinel lenf nodu.

INTRODUCTION

Subungual melanoma is a rare malignant melanoma subtype (1). Due to its atypical localization, it is known that the time elapsed from the onset of the symptom to the moment of diagnosis takes a long most time, and advanced disease can be encountered in diagnosis (2, 3). In addition to the atypical localization, the lack of consensus on many issues related to the disease and the low counts of described cases in the literature cause differences in treatment and follow-up approach in various clinics (2).

Recently, literature discussing the surgical treatment of subungual melanoma has begun to include wide local excisions instead of amputations (2, 4). In our clinic, amputation and SLNB are applied in accordance with the literature. In this study, the problems and the solution methods we encounter in our cases are explained.

MATERIALS and METHODS

This study was approved by the local ethical committee on 29/01/2021 with approval number 21-1.1T/17. Patients diagnosed with malignant melanoma between 2008 and 2020 were retrospectively analyzed. Thirteen patients with subungual-localized melanoma were identified out of 632 melanoma patients for whom operations were held in our clinic. We collected data about gender, age at the diagnosis, histopathological features such as regression, Breslow thickness, and Clark level, mitosis, ulceration, satellite, lympho-vascular invasion, performed surgeries, sentinel lymph node and regional lymph node dissection results, recurrence, survival time, primary tumor localization, systemic metastasis from previous chart records of the patients.

RESULTS

A total of thirteen patients were found to have subungual melanoma. Eight of thirteen patients were male (61%), and five were female (39%).

The mean age at diagnosis was 64 years (min. 30, max. 88). Mean Breslow thickness was 4.2mm (min. 0.83mm, max.12mm). None of our patients had distant metastases at the time of diagnosis.

Subungual melanoma histopathological subtypes were NOS in two (15%) and acral lentiginous in eleven (85%) of our patients. After the excisional biopsy, one patient's defect, whom the pathological diagnosis was malignant melanoma in situ (7%), was reconstructed with wide local excision and cross finger flap. In contrast, the other patients' defects, whose pathological diagnoses were invasive malignant melanoma (93%) and had an amputation at different levels, had stump repair was performed In seven patients (53%), first finger of the hand in three patients (23%) the first finger of the foot, in two patients (15%) fourth finger of the hand, and one patient (7%) the fifth finger of the hand was involved. In ten of thirteen patients, the first finger of the hand or foot was involved. (Figure-1 and Figure-2) Lymph node dissection with amputation was performed in two patients (15%) with suspicious lymph nodes detected on preop imaging. One of them was metastatic in axillary lymph node dissection. The other patient, who had a previous history of Chronic Lymphocytic Leukemia, was found to have reactive lymph nodes in popliteal lymph node dissection and CLL-affected lymph nodes in inguinal lymph node dissection. Axillary dissection was performed in two patients (15%) who were found to have metastatic lymph nodes by sentinel lymph node biopsy. Reactive lymph nodes were reported in their pathology report. The mean follow-up time was six years (min. six months, max. 12 years). None of the patients presented with recurrence in follow-ups. Seven of thirteen patients passed away during follow-ups. Only one of the patients was found to die because of systemic disease. Six other patients died because of natural causes, such as MI or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COLD) (Table-1).

Table-1. Demographics and surgical treatments of the patients. NOS: Non-specified subtype, LM: Lentigo Melanoma, ALM: Acral Lentiginous Melanoma, ALMis: In-situ ALM, MTPA: Amputation at Metatarsophalangeal Joint level, MCPA: Amputation at Metacarpophalangeal Joint level, IPA: Amputation at Interphalangeal Joint Level, PIPA: Amputation at Proximal Interphalangeal Joint level, DIPA: Amputation at Distal Interphalangeal Joint level, WLE: Wide Local Excision, SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy, LND: Lymph Node Dissection, Ax.: Axillary, Ing.: Inguinal, Pop.: Popliteal.

Patients	Localization, Type	Age	Death Age & Cause	Surg.	Result	Breslow (mm)	LN D	TNM	Cl. Stage	Path. Stage
#1	Left foot D1, NOS	64	65 SVO	MTPA + SLNB	NOS + 1R	4.6	-	T4aN 0M0	IIb	IIb
#2	Left hand D1, LM	62	-	MCP A+SLNB	ALM+ 4R	0.83	-	T1bN 0M0	Ib	Ib
#3	Left hand D4, ALM	70	71 SVO	MTPA + SLNB	ALM + 6R	-	-	T3bN 0M0	IIb	IIb
#4	Right hand D4, ALM	88	90 BrCa	MCP A + SLNB	ALM+ 1M1R	30	Ax. 0/14	T4bN 1aM0	III	IIIc
#5	Right hand D1, NOS	44	45 MI	DIPA + SLNB	NOS+ 1M	12	Ax. 0/6	T4bN 1aM0	III	IIIc
#6	Right foot D1, ALM	71	73 COLD	MTPA + LND	ALM+ 6R	1.7	Pop 0/3, ing. 0/3	T2aN 0M0	Ib	Ib
#7	Left hand D1, ALM	59	-	MPA+ SLNB	ALM+ 1R	2.6	-	T3aN 0M0	IIa	IIa
#8	Left hand D1, ALM	47	-	DIPA	ALM	2.66	-	T3aN 2bM0	III	IIIb
#9	Right hand D1, ALM	79	79 MI	PrA	ALM	6	-	T4bN 0M0	IIc	IIc
#10	Right hand D5, ALMis	30	-	WLE + Cross finger +SLNB	ALMis	-	-	Tis	0	0
#11	Right hand D1, ALM	73	79 M1 disease	PIPA + SLNB	ALM	3	-	T3aN 0M0	IIa	IIa
#12	Left foot D1, ALM	79	-	DIPA + SLNB	ALM+ 1R	2.9	-	T3aN 0M0	IIa	IIa
#13	Left hand D1, ALM	68	-	IPA + LND	ALM+ 2M	8	Ax. 2/14	T43b N2bM0	III	IIIc

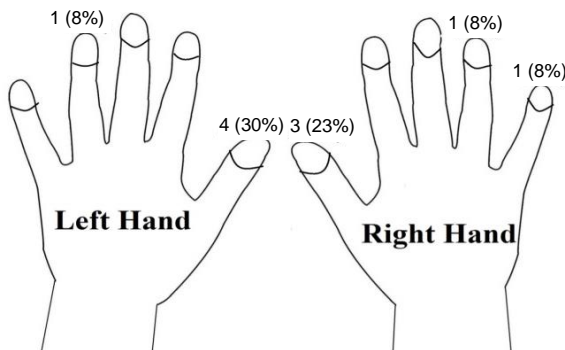


Figure-1. Hand subungual melanoma involvement sites.

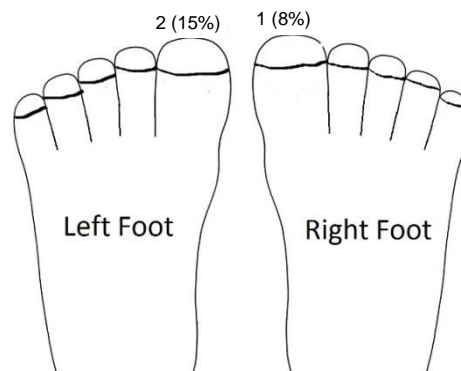


Figure-2. Foot subungual melanoma involvement sites.

DISCUSSION

Our study includes patients with subungual malignant melanoma in a retrospective analysis. In our clinical practice, excisional biopsy is performed after nail extraction in patients with suspected subungual melanoma, amputation for wide local excision, and sentinel lymph node biopsy is applied to all patients if the relevant lesion is detected as malignant melanoma.

Subungual melanoma is a rare subtype of malignant melanoma and is not often encountered in daily practice. Controversial to the significant role of UV exposure in the etiology of malignant melanoma, it is speculated that trauma may play a significant role in the etiology of subungual melanomas (5). It takes a more significant portion of melanomas in blacks and Asian races, even though the incidence of subungual melanoma is similar in all races (3). Interestingly, subungual melanomas are relatively rare in Caucasian people because the prevalence of melanomas in the other areas of the body is more encountered than in blacks and Asians. Since the Turkish population also belongs to the Caucasian race, it can be expected to detect subungual melanoma in only thirteen of 632 patients.

It has been reported in previous publications that the time from the onset of symptoms to diagnosis of subungual melanoma is longer than in other melanomas (2, 3, 5). Our findings also support this. Delayed diagnose causes advanced stage and lymph node involvement at the time of diagnosis (3). It is reported that the tumor thickness and disease stage are prognostic factors (6). Among the reasons for the late diagnosis of the patients, atypical localization, misdiagnosed with other conditions such as hematoma, melanonychia, and onychomycosis and the lack of suspicion of a severe problem, and delayed referring to health institutions can be listed (2, 7). It is important to perform an early excisional biopsy for differential diagnoses with other similar clinical situations. Full-thickness biopsy should be preferred to obtain as much accurate information about the tumor as possible (8). Reilly et al. reported not only the acral lentiginous histopathological subtype of subungual melanoma but also nodular, superficially spreading, and epithelioid subtypes (3). Yet, we identified only acral lentiginous and NOS subtypes in our study.

There is a dispute regarding the surgical treatment of subungual melanoma. Especially in recent years, many publications argue that the traditional treatment method for subungual melanoma, amputation, should be replaced with wide local excision (2). However, as there is no consensus in the literature, we believe amputation might be a better choice due to the close anatomical relationship with the distal phalanx. In our clinic, patients diagnosed with subungual melanoma after an excisional biopsy with nail extraction, affected fingers are routinely amputated at the MCP, PIP, or DIP level, depending on the proximity of the tumor borders. The literature has reported that there is no difference in the local recurrence between more proximal and distal amputations like ours (9, 10). In only the patient diagnosed with malignant melanoma in situ, rather than amputation, only wide local excision was performed. Since in situ melanoma is a more benign entity, we performed a more conservative surgery, which is congruent with the literature (2). Moreover, our clinic is a tertiary center and receives patients from surrounding settlements. We frequently encounter patients that miss their follow-ups due to the limited transportation utilities. Reconstruction after wide local excision requires close follow-up for recurrence. Considering all of these factors, we suggest that amputation is a better option for disease control. For reconstruction, various methods such as skin graft, local flap, or free flap after wide local excision of subungual melanoma have been reported (9, 11, 12). We perform stump closure with a volar skin flap after amputation. Only in the patient with in-situ subungual melanoma we reconstructed the defect with cross finger flap after wide local excision.

There is no definite opinion in the literature about routine dissections after a positive SLNB, whether it increases overall survival in patients with subungual melanoma or not (3). Yet, in our algorithm, we apply SLNB to every patient diagnosed with subungual melanoma and perform complementary dissection in case of sentinel lymph node involvement. We cannot obtain a healthy statistical analysis with only twelve patients, but our data can be used in future studies.

Since it is a rare disease, various publications from various centers are essential to gain comprehensive, unprejudiced information. From our point of view, being a tertiary center grants a

possibility of suffering from referral bias for studies. Additionally, as it is a rare malignant melanoma subtype, our study lacks a large population. Inherently, however, there are a few cases in the literature, and there are areas open to discussion, such as surgical treatment options, sentinel lymph node sampling, and regional lymph node dissection. In future meta-analysis, focusing on these issues will expand our knowledge. Furthermore, publications in which amputation is advocated may have been short in recent years. However, to better evaluate and support wide local excision as a contrary technique, we believe results of algorithms that use amputation as a preferred technique should be adequately represented in future meta-

analyses since any counterbalance may cause us to suffer from publication bias and distorted apprehension.

CONCLUSIONS

There is no consensus in the literature regarding the surgical treatment of subungual melanoma. Publications are advocating both amputation and wide local excision. Considering the lack of agreement regarding sentinel lymph node sampling and dissection decisions, we can say that future publications on this subject will help shape our approach to subungual melanoma.

Acknowledgements: The authors report that there are no competing interests to declare.


References


1. Dawber RP, Colver GB. The spectrum of malignant melanoma of the nail apparatus. *Seminars in dermatology* 1991;10(1):82-7.
2. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno Jr RA, Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014;134(2):259-73.
3. Reilly DJ, Aksakal G, Gilmour RF, Gyorki DE, Chauhan A, Webb A, Henderson MA. Subungual melanoma: Management in the modern era. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017;70(12):1746-52.
4. Anda-Juárez MCD, Martínez-Velasco MA, Fonte-Ávalos V, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cherit J. Conservative surgical management of in situ subungual melanoma: long-term follow-up. *Anais brasileiros de dermatologia* 2016;91(6):846-8.
5. Möhrle M, Häfner HM. Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 2002;204(4):259-61.
6. Cohen T, Busam KJ, Patel A, Brady MS. Subungual melanoma: management considerations. *The American journal of surgery* 2008;195(2):244-8.
7. Deinlein T, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. Acral melanoma mimicking subungual hematoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):e181-e183. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.12228.
8. O'Connor EA, Dzwierzynski W. Longitudinal melonychia: clinical evaluation and biopsy technique. *J Hand Surg Am.* 2011;36(11):1852-1854. doi:10.1016/j.jhssa.2011.08.029.
9. Rayatt SS, Dancey AL, Davison PM. Thumb subungual melanoma: is amputation necessary?. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(6):635-638. doi:10.1016/j.bjps.2006.10.014.
10. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, McCarthy WH, Coates AS. Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg Am.* 1996;21(3):506-511. doi:10.1016/S0363-5023(96)80371-6.
11. Oh BH, Jang HS, Lee J, Choi MJ, Nam KA, Chung KY. Delayed Reconstruction for the Non-Amputative Treatment of Subungual Melanoma. *Ann Dermatol.* 2015;27(4):417-422. doi:10.5021/ad.2015.27.4.417.
12. Lee KT, Park BY, Kim EJ, et al. Superthin SCIP Flap for Reconstruction of Subungual Melanoma: Aesthetic Functional Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(6):1278-1289. doi:10.1097/PRS.0000000000003881.


Nadir paranazal sinüs kanserlerinde yeni tanımlanan reseptör tirozin kinaz mutasyonları ve potansiyel fonksiyonel etkileri

Novel receptor tyrosine kinase mutations in rare paranasal sinus cancers and their potential functional implications

Bakiye Göker Bağca¹ 


Sercan Göde² 

Göksel Turhal² 

Neslihan Pınar Özateş³ 

Ali Veral⁴ 

Cumhur Gündüz⁵ 

Çiğır Biray Avcı⁵ 

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Paranazal sinüs kanserleri oldukça nadir görülen heterojen bir hastalık grubudur. Maksiler sinüs skuamoz hücreli karsinomu, paranazal sinüs kanserlerinin anatomik ve histolojik olarak en yaygın alt tipidir. Bu kanserin genetik profiline dair bilginin sınırlı olması, hastaların hedefli tedavi seçeneklerinden yararlanamamasına neden olmaktadır. Çalışmamızda bu nadir kanserdeki reseptör tirozin kinaz mutasyonlarının tanımlanması ve mutasyonların olası fonksiyonel etkilerinin tahmin edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla 30 olgunun tümörüne ait FFPE dokulardan DNA izolasyonu gerçekleştirildi, olguların mutasyon profili yeni nesil sekanslama yöntemi ve biyoinformatik değerlendirme ile belirlendi. Belirlenen patojenik/ olası patojenik varyantların fonksiyonel etkileri farklı *in silico* araçlar yardımıyla tahminlendi.

Bulgular: Olgularının tamamında en az bir adet patojenik/olası patojenik *KIT*, *PDFGRA* ve *RET* mutasyonu belirlendi. *KIT* geninin katalitik bölgesindeki mutasyonların kinaz aktivitesini arttıracığı tahmin edildi. *PDFGRA* genindeki p.P567P ve p.D1074D mutasyonları, 30 olgunun tamamında ve SRA veritabanından elde edilen normal dokulara ait okumaların tümünde belirlendi.

Sonuç: Reseptör tirozin kinaz mutasyonlarının paranazal sinüs kanserlerinde de önemli rol oynayabileceğinin belirlenmiş olması özellikle artmış kinaz aktivitesini hedefleyen tedavi yaklaşımlarını bu olguların erişimine sunma potansiyeli taşıması bakımından oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: paranazal sinüs kanseri, maksiler sinüs skuamoz hücreli karsinomu, yeni nesil sekanslama, reseptör tirozin kinaz.

Bu çalışma Bakiye Göker Bağca'nın doktora tezinin bulgularından türetilmiştir.

ABSTRACT

Aim: Paranasal sinus cancers are a very rare heterogeneous group of diseases. Maxillary sinus squamous cell carcinoma is the most common anatomical and histological subtype of paranasal sinus cancers. The limited knowledge about the genetic profile of this cancer causes patients not to benefit from targeted therapy options. In our study, we aimed to identify receptor tyrosine kinase mutations in this rare cancer and to predict the possible functional effects of these mutations.

Sorumlu yazar: Bakiye Goker Bagca
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta: goker.bb@gmail.com
Başvuru tarihi: 27.06.2022 Kabul tarihi: 17.10.2022

Materials and Methods: For this purpose, DNA isolation was performed from FFPE tissues belonging to the tumors of 30 cases, and the mutation profile of the cases was determined by next-generation sequencing and bioinformatics analyses. The functional effects of the determined pathogenic/ likely pathogenic variants were estimated by using different *in silico* tools.

Results: At least one pathogenic/ likely pathogenic *KIT*, *PDGFR*, and *RET* mutations were identified in all cases. It was predicted that mutations in the catalytic region of the *KIT* gene would increase kinase activity. Mutations *p.P567P* and *p.D1074D* in the *PDGFR* gene were detected in all 30 cases and all reads from normal tissues from the SRA database.

Conclusion: The determination that receptor tyrosine kinase mutations may play an important role in paranasal sinus cancers is crucial in terms of the potential to offer treatment approaches targeting increased kinase activity to these patients.

Keywords: paranasal sinus cancer, maxillary sinus squamous cell carcinoma, next-generation sequencing, receptor tyrosine kinase

GİRİŞ

Nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri, tüm kanserlerin yaklaşık binde ikisini oluşturan ve insidansı %0,001'in altında olan nadir malignitelere. Nadir bir kanser türü olmakla birlikte anatomik ve histolojik olarak farklı alt tipleri içeren oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Bu heterojen grubun yaklaşık %40'ını oluşturan, histolojik ve anatomik olarak en geniş alt tip ise maksiler sinüs skuamöz hücreli karsinomudur. Bu alt tipin insidansı yaklaşık milyonda dördü ve sağ kalım oranı, diğer alt tiplerle benzer şekilde %50'nin altındadır (1-3). Tedavi seçenekleri, cerrahi müdahale, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren konvansiyonel yaklaşımlarla sınırlı durumdadır. Bu durum olguların görme, işitme, beslenme gibi hayati işlevlerini yerine getirememesine veya yaşam kalitesinin düşmesine, bunun yanında sınırlı tedavi uygulamaları nedeniyle beş yıllık sağ kalım oranının %50'nin altında kalmasına da neden olmaktadır (4).

Bu kanserde herhangi bir moleküler imza ya da tedavi hedefi tanımlanmamış olması hastaların modern hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına ulaşamamasına neden olduğundan hastaların sağ kalımını arttırmak ve hayat kalitesini iyileştirebilmek için hastalığın zemininde bulunan genomik profilin aydınlatılması ve potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenebilmesi büyük önem taşımaktadır.

Sinyal transdüksiyonu ekstraselüler alandan gelen sinyallerin hücre içine aktarılacak yanıt oluşturulmasını sağlayan moleküler kaskadı içermektedir. Bu iletimin ilk basamağında hücre membranında yer alan reseptörler bulunmaktadır. Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar), transmembran yapıdaki protein kinazlardır.

Ekstraselüler altbirimleri aracılığıyla spesifik ligandları ile etkileşim kurmakta ve dimerizasyon gerçekleştirmektedirler. Bu etkileşim reseptörlerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Membranı kateden transmembran altbirim intraselüler altbirimler tarafından takip edilmektedir. Bu altbirimlerden katalitik domain, reseptörün aktif bölgesini oluşturmaktadır. ATP bağlanma bölgesi aracılığıyla ATP ile etkileşim kurmakta ve bir fosfat grubunun hedef proteinin tirozin rezüdüsüne transferini sağlamaktadır. Bu katalitik altbirim, reseptörün aktivitesini düzenleyen oteoregülatör bir altbirim tarafından takip edilmektedir. *KIT*, *PDGFR* ve *MET* RTK'ları ekspresyon veya mutasyon bağlamında sinusal kanserlerde değerlendirilmiş olmakla birlikte (5, 6) fonksiyonel özellikleri üzerinde durulmamıştır.

Bu bağlamda çalışmamızda paranasal sinüs kanserlerinin en yaygın alt tipini oluşturan maksiler sinüs skuamöz hücreli karsinomunda hedefe yönelik bir tedavi adayı olan *KIT*, *PDGFR*, *MET*, *ALK* ve *RET* RTK'larının mutasyon profili değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi ve numune toplama

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda paranasal sinüs kanserinin maksiler sinüs skuamöz hücreli karsinomu tanısı almış ve rutin tedavi protokolü çerçevesinde opere edilen 30 olgunun tümörüne ait FFPE örnekleri dahil edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ve Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.04.2020 tarih ve 20-4.2T/24 sayılı onayı doğrultusunda gerçekleştirildi (7).

Yeni nesil sekanslama aracılığıyla reseptör tirozin kinaz mutasyonlarının belirlenmesi

FFPE dokularından DNA izolasyonu, GeneRead DNA FFPE Kiti (Qiagen, Kat. No: 180134) ve QIAcube cihazı (Qiagen, Kat. No: 9001292) kullanılarak izole edildi. DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflığı Qubit 4 Fluorometer (Life Technologies, Kat. No: Q33238), Qubit dsDNA HS Assay Kit (Life Technologies, Kat. No: Q32851) ve NanoDrop 1000 Spektrofotometre (Thermo Fisher Scientific) kullanılarak ölçüldü. Konsantrasyon ve A260/A280 değerleri sırasıyla $\geq 6,5$ ng/ μ l ve $\sim 1,8$ olan numuneler çalışmaya dahil edildi. Kütüphane, her örnek için 150 ng giriş DNA'sı ile Human Actionable Solid Tumor Panel (Qiagen DHS101Z, Kat. No: 333502) kullanılarak hazırlandı. Kitaplıkların fragment uzunlukları QIAxcel Advanced System (Qiagen, Kat. No: 9002123), QIAxcel Screen Gel (Qiagen, Kat. No: 9001941) ve QIAxcel DNA High Resolution Kit (Qiagen, Kat. No: 929002); konsantrasyonları ise QIAseq Library Quant System QIAseq Library Quant Assay Kit (Qiagen, Kat.No: 333314) ve Rotor Gene (Qiagen, Kat. No: 9001580) ile belirlendi. Fragment uzunluğu 300–1000 baz çifti aralığında olan kütüphaneler çalışmaya dahil edildi. Yeni nesil sekanslama MiniSeq MidOutput Kit (Illumina, FC-420-1004), Nextera XT Index Kiti2 (Illumina, Kat. No: FC-131-2001) ve MiniSeq (Illumina) cihazı ile gerçekleştirildi. Sekans döngüleri (300 döngü) tamamlandıktan sonra, her numune için ileri (R1) ve geri (R2) okumalardan oluşan iki ayrı .fastq dosyası dışa aktarıldı.

Biyoinformatik değerlendirme

Her örneğe ait R1 ve R2 okumalarının .fastq dosyaları eşleştirilerek CLC Genomics Workbench 20 (Qiagen Bioinformatics) yazılımına aktarıldı. Bu yazılımda uygun filtrelemeler gerçekleştirilerek primerlerin kırılması, okumaların genoma hizalanması, varyantların belirlenmesi marjinal varyantların uzaklaştırılmasının ardından her örnek kopya sayısı değişimleri (CNV'ler), bilinen (önceden tanımlanmış) varyantları ve yeni (önceden tanımlanmamış) varyantları belirlemek için üç ayrı grupta analiz edildi. CNV'ler QCI Analyze (Qiagen, Kat. No: 188001) sistemi, bilinen varyantlar QCI Interpret, yeni varyantlar VarSome veritabanı (<https://varsome.com/>) (8) kullanılarak belirlendi. Varyantların patojenik, olası patojenik, benign ve olası benign olarak tanımlanması

ACMG/AMP 2015 ve AMP/ASCO/CAP 2017 yönergelerine göre gerçekleştirildi (9, 10).

SRA veritabanı kullanılarak benign fenotipin belirlenmesi

Olası benign fenotipin tanımlanabilmesi için NCBI Sequence Reading Archive (SRA) veritabanından (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>) paranazal sinüs skuamöz hücreli karsinomlu olguların normal doku örneklerine ait (Erişim numaraları: SRR5831063, SRR5831053, SRR5831054, SRR5831056, SRR5831069, SRR5831065) .fastq okumaları elde edildi. Bu okumalar diğer örneklerle aynı şekilde biyoinformatik olarak değerlendirildi.

Fonksiyonel tahminler

Gen ve protein sekansları, bölge ve domain bilgileri NCBI/ Nucleotide (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore>), Ensembl/ Sequence (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Exons), Ensembl/ Protein (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/ProteinSummary), NCBI/Protein (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>) ve NCBI/CCDS (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/CCDS>) veritabanlarından elde edildi. Mutasyon taşıyan diziler manuel olarak ExPASy/Translate (<https://web.expasy.org/translate>) aracı ile elde edildi. Genin kodladığı proteinlerin birbiriyle etkileşimi STRING v11.5 (<https://string-db.org/>) veritabanı ile belirlendi [eşik değeri 0,7]. Varyantların ilgili genin fonksiyonel birimleri üzerindeki potansiyel etkilerini tahmin etmek için farklı biyoinformatik araçlar kullanıldı. Gen-miRNA etkileşimleri, valide miRNA-hedef dizileri miRTarBase 8.0 (<http://mirtarbase.cuhk.edu.cn/php/index.php>) (11) kullanılarak belirlendi [K/T (NCBI Reference Sequence: NC_000004.11; hg19, GRCh37.p13 (55604724– 55604780 nükleotit arasındaki bölge)]. ATP bağlanma etkinliği ATPint (<https://webs.iitd.edu.in/raghava/atpint/index.html>) (12) aracı ile belirlendi [ALK (NCBI Reference: NP_004295.2), RET (NCBI Reference: NP_066124.1), PDGFRA (Ensembl: ENST00000257290.9) genleri değerlendirildi, eşik değeri 0,2]. Kinaz aktivitesinin belirlenmesinde Kinact (<http://biosig.unimelb.edu.au/kinact>) (13) aracı kullanıldı [RET (PDB: 4CKJ), PDGFRA (PDB: 5K5X), KIT (PDB: 6KLA, 6GQJ, 6GQM)]. Protein-

protein etkileşimleri ISLAND (https://island.pythonanywhere.com/welcome/default/index) (14) aracı ile belirlendi [PDGFRA (Ensembl ENST00000257290.9; Ig-benzeri domaindeki varyasyonlar; PDGFRA, PDGFA;Ensembl ENSP00000346508.5 vePDGFB; Ensembl ENSP00000330382.6 ile karşılaştırıldı). KIT (Ensembl ENSP00000288135.6; Ig-benzeri domaindeki varyasyonlar KIT ve KITLG; Ensembl ENSP0000054216.5 ile karşılaştırıldı)].

İstatistiksel analizler

Olgularda ortak olarak belirlenen ($n > 2$) tüm patojenik/ olası patojenik varyantların sağ kalım, metastaz ve nüks ile ilişkisi ve farklı gen bölgelerinde (UTR ve ekzon bölgeleri) patojenik/ olası patojenik varyant taşımanın sağ kalım, metastaz ve nüks ile ilişkisi GraphPad Prism 8 yazılımı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Kaplan-Meier analizi ve Gehan-Breslow-Wilcoxon testi uygulanarak ortalama sağ kalım süreleri ve p değerleri elde edildi. Parametrik olmayan nüks ve metastaz verilerinin analizinde ki-kare testi uygulandı.

BULGULAR

***KIT* geninin mutasyon profili**

KIT geninin ekzon, intron, 3'UTR bölgelerinde toplam 2238 adet varyant, ayrıca altı olguda amplifikasyon belirlendi (Şekil-1a). Toplam varyant yoğunluğu ekzon 2, 18 ve 21'de yüksek olmakla birlikte patojenik/ olası patojenik varyantlar ekzon 8 ve 18'de birikim gösterdi. Ekzon 8'de 28 olguda ortak şekilde patojenik/ olası patojenik varyant belirlendi (Şekil-1b). Bu genin kodladığı proteinin en yüksek ilişki kurduğu beş protein EPOR, KITLG, SH2B3, PIK3R1 ve GRB2 olarak belirlendi (Şekil-1c). Patojenik ve olası patojenik varyantların genin kodladığı proteinin kinaz domaini (566. ve 907. aminoasitler arası) üzerinde yoğunlaştığı, bunların büyük çoğunluğunun yeni varyantlar olduğu belirlendi (Şekil-1d). Patojenik c.1238delC delesyonu 23 olguda ortak şekilde belirlendi (Şekil-1e). Kinaz domainini kodlayan dizilerinde belirlenen tüm ($n \geq 2$) yanlış anlamlı patojenik/ olası patojenik varyantların kinaz fonksiyonunu aktive edici özelliği bulunduğu belirlendi (Şekil-1f). Ig-benzeri domainde meydana gelen patojenik/ olası patojenik varyasyonların ($n \geq 5$) ligand-reseptör etkileşimini azaltacağı tahmin edildi (Şekil-1g). 3'UTR'de CACCC dizisini etkileyen iki mutasyonun beş olguda miR-342-

5p'nin bağlanma dizisini ortadan kaldıracığı tahmin edildi (Şekil-1h). SRA verilerinde de belirlenen p. L862L, p.M541L, p.I798I ve p.I935I varyantlarının benign özellikle ilişkilendirilebileceği tahmin edildi (Şekil-1i).

KIT geninde p.L71Hfs*3 mutasyonu taşıyan olgularda meydan sağ kalım 9 ay, taşımayan olgularda ise 41 ay olarak belirlendi. Bu mutasyonun sağ kalımla ilişkisi anlamlı bulundu ($p= 0,005$). Bu gendeki p.D737Efs*24 mutasyonunun nüks ile ilişkisinin anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,0143$; Tablo-1).

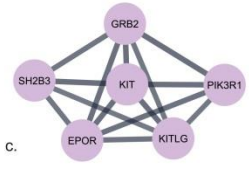
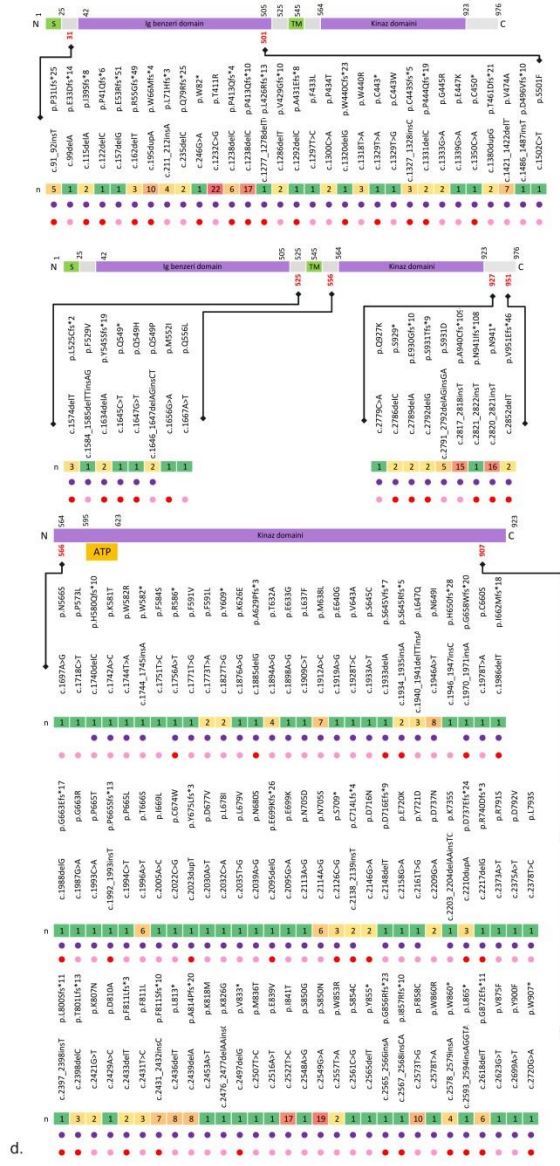
***PDGFRA* geninin mutasyon profili**

PDGFRA geninin ekzon, intron, 3'UTR bölgelerinde toplam 2.111 adet varyant belirlendi (Şekil-2a). Toplam varyant yoğunluğu ekzon 3, 7 ve 23'te yüksek olmakla birlikte patojenik varyantlar ekzon 7'de birikim gösterdi. Ekzon 7'de 21 olguda ortak şekilde patojenik/ olası patojenik varyant belirlendi (Şekil-2b). Bu genin kodladığı proteinin en yüksek ilişki kurduğu beş protein PDGFA, PIK3R1, PDGFC, PDGFB ve CRK olarak belirlendi (Şekil-2c). Patojenik ve olası patojenik varyantların genin kodladığı proteinin kinaz domaini (601. ve 821. aminoasitler arası) üzerinde yoğunlaştığı, bunların büyük çoğunluğunun yeni varyantlar olduğu belirlendi (Şekil-2d). Patojenik c.934_935insG insersiyonu 25 olguda ortak şekilde belirlendi (Şekil-2e). Kinaz domainini kodlayan dizilerinde belirlenen tüm ($n \geq 2$) yanlış anlamlı patojenik/ olası patojenik varyantların kinaz fonksiyonunu aktive edici özelliği bulunduğu belirlendi (Şekil-2f). Ig-benzeri domainde meydana gelen patojenik/ olası patojenik varyasyonların ($n \geq 5$) PDGFA ligandı ile bağlanmayı arttırabileceği tahmin edildi (Şekil-2h). SRA verilerinde de belirlenen p.P567P, p.D1074D, p.V824V, p.G313G, p.N204N, p.S478P, p.A603A ve p.G79D varyantlarının benign özellikle ilişkilendirilebileceği tahmin edildi (Şekil-2i).

PDGFRA geninde p.A663Cfs*26 mutasyonu taşıyan olgularda meydan sağ kalım 5,5 ay, taşımayan olgularda ise 41 ay olarak belirlendi. Bu mutasyonun sağ kalımla ilişkisi anlamlı bulundu ($p=0,0086$; Tablo-1). Bu genin ekzon 12 bölgesinde patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan olgularda meydan sağ kalım 20 ay, taşımayan olgularda ise 70 ay olarak belirlendi. Bu ekzonda patojenik/ olası patojenik varyant taşınmasının sağ kalımla ilişkisi anlamlı bulundu ($p=0,0417$; Tablo-2).

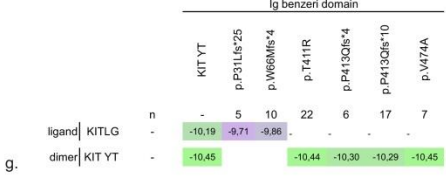
Toplam Varyantlar						Eşsiz Varyantlar					
Bilinen	Yeni	Toplam	Ekzon	Intron	3'UTR	CNV	Ekzon	Intron	3'UTR	CNV	Toplam
201	745	946	201	36	0	6	97	13	0	1	111
2001	1222	3223	2001	34	0	6	247	432	17	0	696
2244	1258	3502	2244	34	0	6	344	445	17	1	807

Varyant	Ekzonlar																					
	ekzon1	ekzon2	ekzon3	ekzon4	ekzon5	ekzon6	ekzon7	ekzon8	ekzon9	ekzon10	ekzon11	ekzon12	ekzon13	ekzon14	ekzon15	ekzon16	ekzon17	ekzon18	ekzon19	ekzon20	ekzon21	3'UTR
Toplam	131	46	30	10	29	20	83	97	41	71	4	56	65	43	62	119	9	36	131	34		
Eşsiz	46	26	36	22	35	3	26	36	22	35	3	28	33	14	24	22	3	13	40	17		
Patolojenik	30	66	12	10	13	3	66	12	10	13	3	38	29	12	40	62	7	14	34			
Eşsiz patolojenik	10	16	5	6	12	2	16	5	6	12	2	19	17	8	14	15	2	7	4			
Olgu	29	28	29	22	23	4	28	29	22	23	4	25	26	23	22	29	5	19	28	16		
Patolojenik	20	28	11	10	8	3	28	11	10	8	3	24	16	10	17	24	5	11	18			

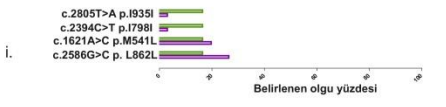


Alterasyon	Alterasyon	24	23	22	21	20	Yeni
c.2529_2530delCTinsAC	p.N843_C844delinsKR						
c.1238delC	p.P413Qfs*4						
c.1232C>G	p.P413Qfs*10						
c.2914G>C	p.T411R						
c.2541_2542delGTinsAG	p.V972L						
	p.F848V						

Alterasyon	n	Etki
p.T632A	4	▲
p.M638L	7	▲
p.N649I	8	▲
p.T666S	6	▲
p.I841T	17	▲
p.S850N	19	▲
p.F888C	10	▲
p.S931D	5	▲



Yeni	Alterasyon	n	Etkilenen dizi	miRNA	Valide hedef geni
●	c.*24C>T	2	CACCCC	hsa-miR-342-5p	ENIG
●	c.*25C>A	3			



● Belirgin değil
 ● Olası patolojenik
 ● Patolojenik
 ● Yeni

■ Çalıgımaya ait veriler
 ■ SRA verileri
 ■ Aktive edici mutasyon
 ■ Bağlanma afinitesi artışı
 n Olgu sayısı

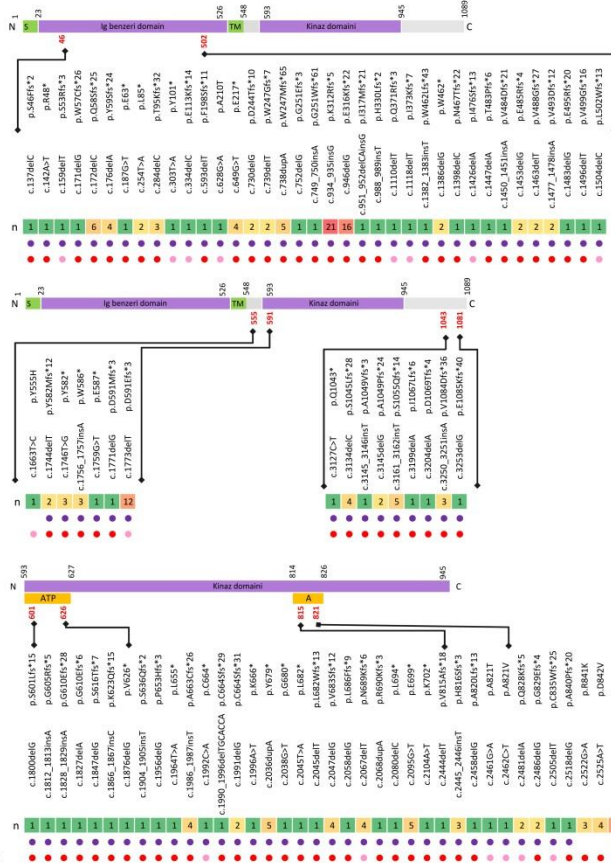
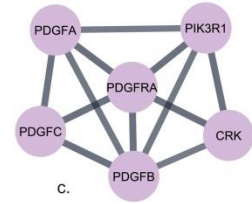
N Amino terminal
 C Karboksil terminali
 S Sinyal peptidi
 TM Transmembran
 lg İmmünooglobulin

Şekil-1. KIT geninde belirlenen varyantların genel perspektifi. a. Belirlenen toplam ve yeni varyantların sayısal dağılımı, b. Toplam varyantların, patolojenik/ olası patolojenik varyantların ekzonlara göre dağılımı ve her ekzonda varyant ve patolojenik/ olası patolojenik varyant taşıyan olgu sayısı, c. Genin kodladığı proteinin en yüksek etkileşim kurduğu beş protein, d. Patolojenik/ olası patolojenik varyantların detaylı dağılımı, e. En yüksek sayıda olguda ortak olarak belirlenen varyasyonlar, f. Yanlış anlamlı mutasyonların katalitik aktivite üzerindeki potansiyel etkisi, g. Mutasyonların protein-protein etkileşimi üzerine olası etkisi, h. Varyasyonların gen-miRNA etkileşimi üzerine olası etkisi, i. Varyasyonların SRA verileri ile karşılaştırılması ve potansiyel benign varyantlar.

	Toplam Varyantlar				Eşsiz Varyantlar			
	Ekzon	Intron	3'UTR	Toplam	Ekzon	Intron	3'UTR	Toplam
Bilinen	224	35	2	261	92	12	1	105
Yeni	827	966	57	1850	333	775	27	1135
a. Toplam	1051	1001	59	2111	425	787	28	1240

Varyant	Ekzonlar															
	ekzon1	ekzon2	ekzon3	ekzon4	ekzon5	ekzon6	ekzon7	ekzon8	ekzon9	ekzon10	ekzon11	ekzon12	ekzon13	ekzon14	ekzon15	ekzon16
Toplam	144	34	50	4	138					92		105	69	57	43	
Eşsiz	67	19	27	3	29					61		32	36	29	26	
Toplam patojenik	23	2	15		41					16		23	7	12	25	
Eşsiz patojenik	11	2	6		6					12		7	7	8	11	

Olgu	Ekzonlar															
	ekzon1	ekzon2	ekzon3	ekzon4	ekzon5	ekzon6	ekzon7	ekzon8	ekzon9	ekzon10	ekzon11	ekzon12	ekzon13	ekzon14	ekzon15	ekzon16
Toplam	29	18	23	4	30					26		30	28	23	21	
Toplam Patojenik	16	2	11		21					10		14	6	7	16	

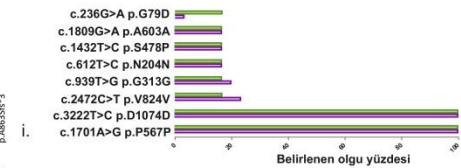


Alterasyon	n	Etki
c.1701A>G	30	●
c.3222T>C	25	●
c.932A>G	20	●
c.934_935insG	20	●
c.941T>C	20	●
p.P567P	25	●
p.D1074D	20	●
p.E311G	20	●
p.K312Rfs*5	20	●
p.F314S	20	●

Alterasyon	n	ATP bağlanma bölgesi	Etki
PDGFRA YT	-	814 CVHRLAaRNVLI 826	-
p.D591Efs*3	12	-	X

Alterasyon	n	Etki
p.D842V	4	▲
p.R841K	3	▲

İg-benzeri domain	n			
	PDGFRA YT	p.Q685Sfs*25	p.K312Rfs*5	p.E316Kfs*22
dimer PDGFRA YT	-10.29	-10.34	-10.44	-10.16
ligand PDGFRA YT	-10.48	-10.73	-10.97	-10.77
PDGFB YB	-10.10	-10.87	-10.87	-10.10



- Açıklamalar**
- Benign
 - Belirgin değil
 - Olası patojenik
 - Patojenik
 - Yeni
 - S Sinyal peptidi
 - A Aktif bölge
 - N Amino terminal
 - TM Transmembran domain
 - X Dizi ortadan kalkar
 - ▲ Aktive edici mutasyon
 - n Olgu sayısı
 - Çalışmaya ait veriler
 - SRA verileri
 - Bağlanma afinitesi artışı

Şekil-2. PDGFRA geninde belirlenen varyantların genel perspektifi. a. Belirlenen toplam ve yeni varyantların sayısal dağılımı, b. Toplam varyantların, patojenik/ olası patojenik varyantların ekzonlara göre dağılımı ve her ekzonda varyant ve patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan olgu sayısı, c. Genin kodladığı proteinin en yüksek etkileşim kurduğu beş protein, d. Patojenik/ olası patojenik varyantların detaylı dağılımı, e. En yüksek sayıda olguda ortak olarak belirlenen varyasyonlar, f. Mutasyonların ATP bağlanma dizisi üzerindeki potansiyel etkisi, g. Yanlış anlamlı mutasyonların katalitik aktivite üzerindeki potansiyel etkisi h. Mutasyonların protein-protein etkileşimi üzerine olası etkisi, i. Varyasyonların SRA verileri ile karşılaştırılması ve potansiyel benign varyantlar.

MET geninin mutasyon profili

MET geninin ekzon ve intron bölgelerinde toplam 113 adet varyant belirlendi (Şekil-3a). Tüm varyantlar ekzon 19'da belirlendi bu bölgede 12 olguda ortak şekilde patojenik/ olası patojenik varyant belirlendi (Şekil-3b). Bu genin kodladığı proteinin en yüksek ilişki kurduğu beş protein

CDH1, GAB1, HGF, CBL ve GRB2 olarak belirlendi (Şekil-3c). Kinaz domaini üzerindeki olası patojenik c.3851T>A mutasyonu dört olguda ortak şekilde belirlendi (Şekil-3d).

Tablo-1. Olgularda ortak şekilde belirlenen (n >2) patojenik/ olası patojenik varyantların sağ kalım, nüks ve metastaz ile ilişkisi

Gen	Mutasyon	Sağ kalım				Nüks		Metastaz	
		Varyant taşıyan olgularda medyan sağ kalım (ay)	Varyant taşımayan olgularda medyan sağ kalım (ay)	p değeri	Anlamlılık	p değeri	Anlamlılık	p değeri	Anlamlılık
KIT	p.P31Lfs*25	28,00	40,00	0,4546	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.R55Gfs*49	49	39	0,2812	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.W66Mfs*4	n/a	39	0,4441	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.L71Hfs*3	9	41	0,005	**	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.T411R	40	39	0,9129	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.P413Qfs*4	28	40	0,8329	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.P413Qfs*10	41	39	0,7498	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.W440R	n/a	39	0,6153	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.C443Sfs*5	n/a	39	0,3585	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.V474A	24	40	0,4796	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.L525Cfs*2	n/a	39	0,4973	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.T632A	24	40	0,6746	ns	0,0547	ns	n/a	ns
KIT	p.M638L	11	41	0,2519	ns	n/a	ns	0,356	ns
KIT	p.L647Q	n/a	39	0,5194	ns	0,4142	ns	0,051	ns
KIT	p.N649I	14	41	0,4382	ns	0,7119	ns	n/a	ns
KIT	p.T666S	40	39	0,6651	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.N705S	14	40	0,5322	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.S709*	41	40	0,8392	ns	0,4142	ns	n/a	ns
KIT	p.D737Efs*24	44,5	40	0,547	ns	0,0143	*	n/a	ns
KIT	p.T801Lfs*13	n/a	39	0,696	ns	0,4142	ns	n/a	ns
KIT	p.F811L	n/a	39	0,3246	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.F811Sfs*10	n/a	24	0,0544	ns	0,8469	ns	n/a	ns
KIT	p.L813*	n/a	24	0,0253	*	0,7119	ns	n/a	ns
KIT	p.A814Pfs*20	n/a	24	0,0253	*	0,7119	ns	n/a	ns
KIT	p.I841T	40	39	0,626	ns	0,41	ns	n/a	ns
KIT	p.S850N	41	39	0,6308	ns	0,8655	ns	n/a	ns
KIT	p.F858C	40	39	0,6398	ns	0,4884	ns	n/a	ns
KIT	p.W860*	11	41	0,0619	ns	n/a	ns	0,1143	ns
KIT	p.G872Efs*11	14	40	0,65	ns	>0,9999	ns	n/a	ns
KIT	p.S931D	39	40	0,8155	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	p.A940Cfs*109	41	26,5	0,2338	ns	0,6242	ns	n/a	ns
KIT	p.N941*	41	14	0,1028	ns	0,7434	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.D842V	25,5	40	0,6176	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.R841K	12	40	0,1859	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.Q58Sfs*25	41	39	0,8582	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.Y59Sfs*24	40	39	0,7195	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.T95Kfs*32	8	40	0,1934	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.E217*	41	39	0,8035	ns	0,631	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.W247Mfs*65	8	41	0,1097	ns	0,8266	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.K312Rfs*5	70	39	0,391	ns	0,593	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.E316Kfs*22	70	39	0,3638	ns	0,7434	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.Y582*	10	40	0,4792	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.W586*	40	39	0,9047	ns	0,4142	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.D591Efs*3	28	70	0,1595	ns	0,3173	ns	0,7651	ns
PDGFRA	p.A663Cfs*26	5,5	41	0,0086	**	0,631	ns	0,1143	ns
PDGFRA	p.Y679*	10,5	40	0,3009	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.V683Sfs*12	n/a	28	0,1328	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.N689Kfs*6	25	41	0,5967	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.E699*	28	40	0,768	ns	0,1251	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.H816Sfs*3	n/a	39	0,696	ns	0,4142	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.K860*	n/a	31,5	0,1257	ns	0,3173	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.W861Mfs*5	21	41	0,2484	ns	0,4602	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.A863Sfs*3	28	41	0,3606	ns	0,8266	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.S1045Lfs*28	40	39	0,5338	ns	n/a	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.S1055Qfs*14	n/a	39	0,276	ns	0,8266	ns	n/a	ns
PDGFRA	p.V1084Dfs*36	53	40	0,3134	ns	n/a	ns	n/a	ns
MET	p.T1259Kfs*7	8	40	0,1934	ns	n/a	ns	0,051	ns
MET	p.V1284E	24	40	0,8072	ns	0,631	ns	n/a	ns
RET	p.E595Dfs*9	40	39	0,5737	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.E598Sfs*40	24	40	0,4513	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.E598Dfs*6	28	70	0,2987	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.Q626Rfs*12	8	41	0,0027	**	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.S653P	39	40	0,4488	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.N702Tfs*29	n/a	39	0,3112	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.P766S	39	40	0,9387	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.D771V	70	39	0,677	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.S774Qfs*6	39	n/a	0,5356	ns	n/a	ns	0,1904	ns
RET	p.E775Rfs*69	39	n/a	0,5356	ns	n/a	ns	0,1904	ns

RET	p.E775Afs*69	39	n/a	0,5356	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.F776L	39	n/a	0,5356	ns	n/a	ns	0,1904	ns
RET	p.L779*	39	n/a	0,5356	ns	n/a	ns	0,1904	ns
RET	p.K780Qfs*64	39	n/a	0,5356	ns	n/a	ns	0,1904	ns
RET	p.N783Y	39	41	0,8396	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.H784L	10,5	40	0,217	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.I788L	25	41	0,5441	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.C794P	23	40	>0,9999	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.Q796L	23	40	>0,9999	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.D797G	n/a	39	0,6667	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.L870H	n/a	39	0,5994	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.H872P	70	40	0,3437	ns	0,593	ns	n/a	ns
RET	p.R873W	11	41	0,2715	ns	n/a	ns	n/a	ns
RET	p.Q910Rfs*36	14	41	0,3087	ns	>0,9999	ns	n/a	ns
ALK	p.E1472Rfs*49	85,5	40	0,9435	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	p.Q1428Hfs*49	24	40	>0,9999	ns	0,593	ns	n/a	ns
ALK	p.P1423Lfs*54	24	70	0,2102	ns	0,1017	ns	0,5229	ns
ALK	p.K1416*	55,5	39	0,2587	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	p.I1399*	n/a	39	0,2015	ns	0,631	ns	n/a	ns
ALK	p.V1265Gfs*19	24	40	0,8569	ns	0,3344	ns	n/a	ns
ALK	p.R1264Qfs*98	24	40	0,7319	ns	0,2207	ns	n/a	ns
ALK	p.C1255Afs*3	39	40	0,6915	ns	0,7119	ns	0,4399	ns
ALK	p.L1221Wfs*37	92	28	0,1281	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	p.Q1217Sfs*68	16,5	40	0,1709	ns	0,2207	ns	n/a	ns
ALK	p.E1197Rfs*88	n/a	28	0,1201	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	p.E1110Rfs*23	70	39	0,3648	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	p.D1107Gfs*26	41	25,5	0,4075	ns	0,4884	ns	n/a	ns
ALK	p.K1079*	11	40	0,5553	ns	0,8469	ns	n/a	ns
ALK	p.Q1064*	40	70	0,7365	ns	0,7119	ns	n/a	ns
ALK	p.H989Pfs*4	41	39	0,5941	ns	0,7119	ns	n/a	ns
ALK	p.L861Afs*4	41	39	0,6076	ns	0,4142	ns	n/a	ns
ALK	p.T523Pfs*12	40	39	0,7219	ns	0,729	ns	n/a	ns

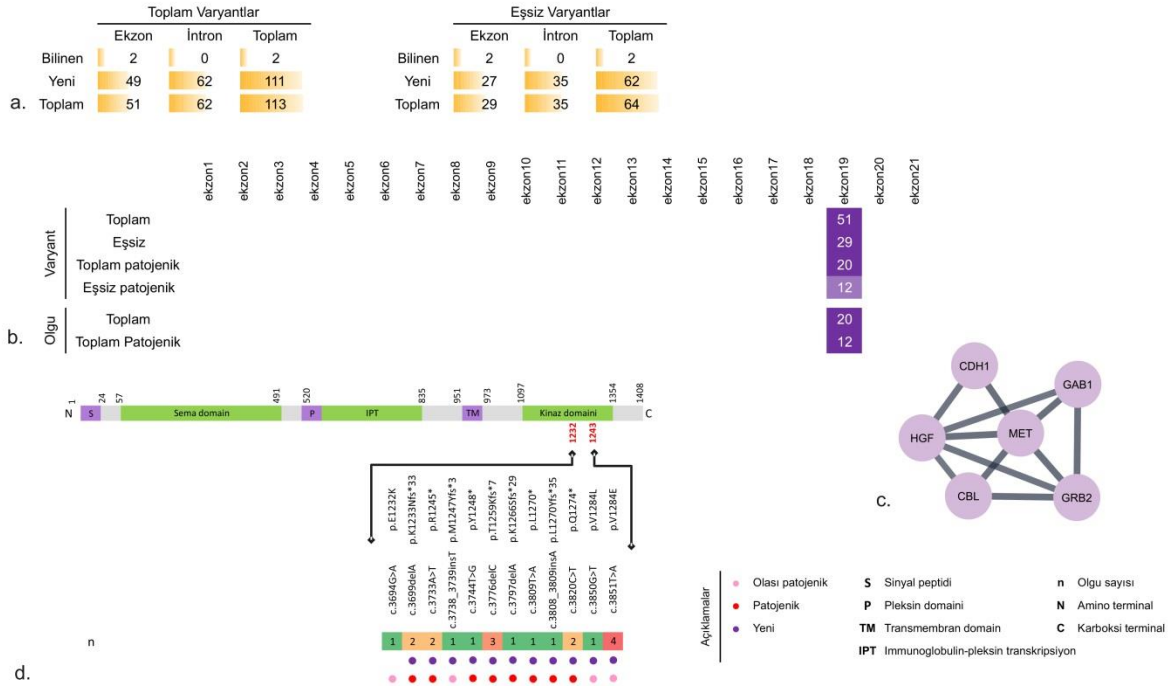
n/a: hesaplanamayan değerler; ns: istatistiksel olarak anlamlılık vermeyen sonuçlar; *p≤0,05; **p≤0,01

Tablo-2. Gen bölgelerindeki patojenik/ olası patojenik varyantların sağ kalım, nüks ve metastaz ile ilişkisi

Gen	Gen bölgesi	Sağ kalım				Nüks		Metastaz	
		Varyant taşıyan olgularda medyan sağ kalım (ay)	Varyant taşımayan olgularda medyan sağ kalım (ay)	p değeri	Anlamlılık	p değeri	Anlamlılık	p değeri	Anlamlılık
KIT	Amplifikasyon	n/a	40,00	0,5560	ns	n/a	ns	0,2723	ns
KIT	3'UTR	41,00	26,00	0,3685	ns	0,5127	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 2	40	39	0,539	ns	0,729	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 8	39	n/a	0,8724	ns	0,631	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 9	24	n/a	0,0784	ns	0,3969	ns	0,6855	ns
KIT	Ekzon 10	70	39	0,6612	ns	0,4884	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 11	18	70	0,161	ns	0,8266	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 12	60,5	39	0,2697	ns	n/a	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 13	28	70	0,2786	ns	0,2207	ns	0,4642	ns
KIT	Ekzon 14	40	39	0,5585	ns	0,7434	ns	0,9221	ns
KIT	Ekzon 15	28	40	0,8335	ns	0,2207	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 17	n/a	14	0,1935	ns	0,41	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 18	40	39	>0,9999	ns	>0,9999	ns	0,4642	ns
KIT	Ekzon 19	28	41	0,6157	ns	0,8266	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 20	39	40	0,7257	ns	0,3969	ns	n/a	ns
KIT	Ekzon 21	40	39	0,7473	ns	>0,9999	ns	n/a	ns
PDGFRA	3'UTR	40	n/a	0,5453	ns	0,593	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 3	40	39	0,6431	ns	0,1017	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 4	4	40	0,2367	ns	0,1904	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 5	41	28	0,7231	ns	0,8655	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 7	70	39	0,391	ns	0,593	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 10	40	39	0,7324	ns	0,729	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 12	20	70	0,0417	*	0,7434	ns	0,1176	ns
PDGFRA	Ekzon 13	10,5	40	0,2897	ns	>0,9999	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 14	10	41	0,1248	ns	0,8469	ns	0,356	ns
PDGFRA	Ekzon 15	40	39	0,9805	ns	0,5127	ns	n/a	ns
PDGFRA	Ekzon 18	41	39	0,3224	ns	0,8655	ns	0,6855	ns
PDGFRA	Ekzon 19	n/a	32	0,3817	ns	0,7434	ns	n/a	ns

PDGFRA	Ekzon 23	40	24	0,5901	ns	0,6242	ns	n/a	ns
MET	Ekzon 19	40	70	0,2839	ns	>0,9999	ns	0,7651	ns
RET	Ekzon 10	39	n/a	0,6323	ns	0,8655	ns	n/a	ns
RET	Ekzon 11	41	39	0,3188	ns	0,1416	ns	n/a	ns
RET	Ekzon 13	39	n/a	0,3743	ns	0,1904	ns	0,7858	ns
RET	Ekzon 15	40	40	0,455	ns	0,1251	ns	0,5127	ns
RET	Ekzon 16	17	70	0,0751	ns	0,0648	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 5	70	28	0,1685	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 8	41	39	0,304	ns	0,8691	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 15	9,5	n/a	0,0086	**	0,4602	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 18	41	39	0,9373	ns	0,593	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 19	40	41	0,5394	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 20	40	39	0,878	ns	0,631	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 21	28,5	40	0,6833	ns	0,1904	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 22	34,5	40	0,5273	ns	n/a	ns	0,011	*
ALK	Ekzon 23	41	39	0,5431	ns	n/a	ns	n/a	ns
ALK	Ekzon 24	39	40	0,4363	ns	0,1416	ns	0,9221	ns
ALK	Ekzon 25	39	40	0,4604	ns	>0,9999	ns	0,2723	ns
ALK	Ekzon 29	39	40	0,6971	ns	>0,9999	ns	0,2723	ns

n/a: hesaplanamayan değerler; ns: istatistiksel olarak anlamlılık vermeyen sonuçlar; *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$



Şekil-3. MET geninde belirlenen varyantların genel perspektifi. a. Belirlenen toplam ve yeni varyantların sayısal dağılımı, b. Toplam varyantların, patojenik/ olası patojenik varyantların ekzonlara göre dağılımı ve her ekzonda varyant ve patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan olgu sayısı, c. Genin kodladığı proteinin en yüksek etkileşim kurduğu beş protein,

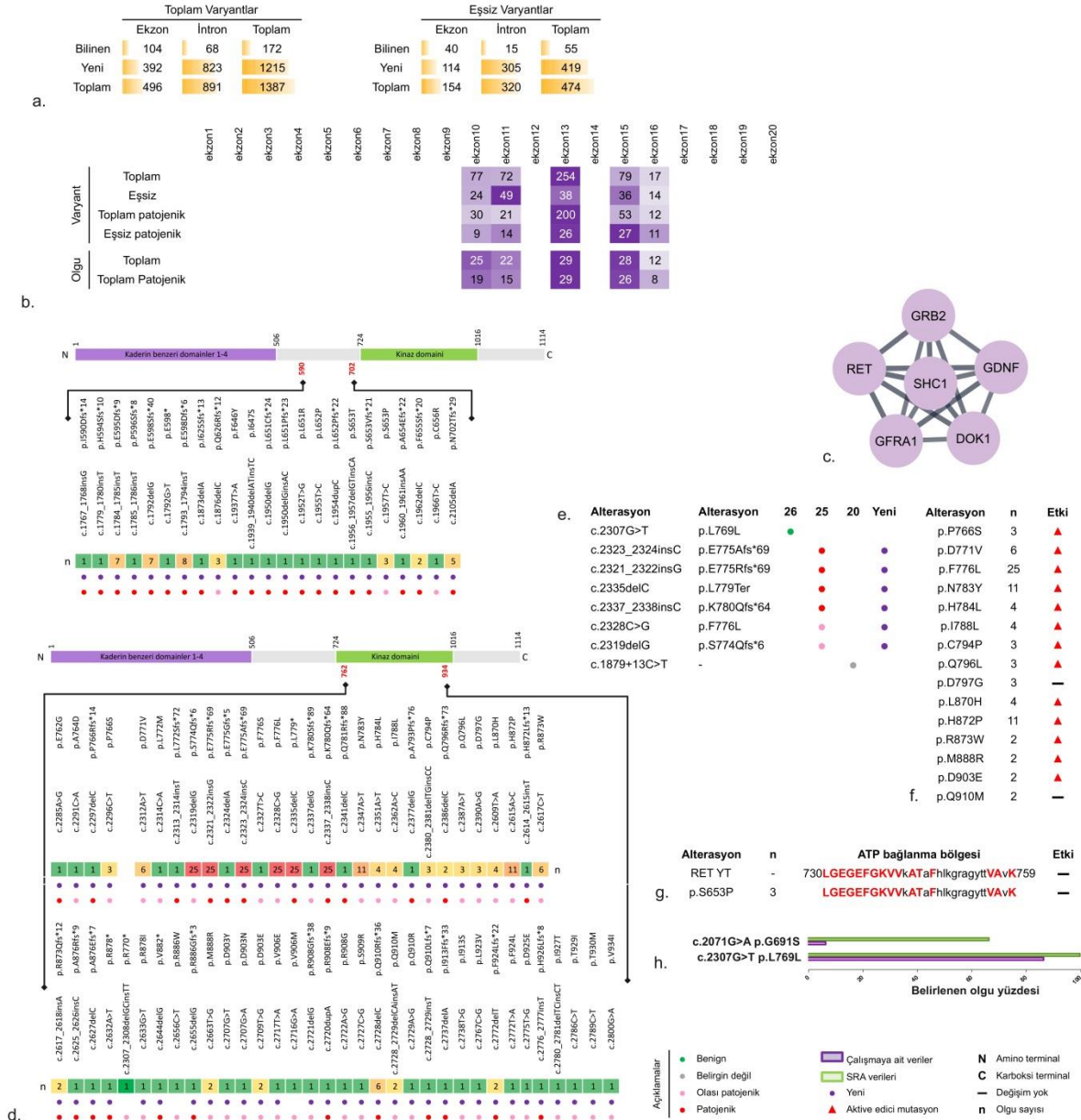
RET geninin mutasyon profili

RET geninin ekzon ve intron bölgelerinde toplam 1387 adet varyant belirlendi (Şekil-4a). Toplam varyant ve patojenik/ olası patojenik varyant yoğunluğu ekzon 13'te belirlendi ve bu ekzonda 29 olguda ortak şekilde patojenik varyant belirlendi (Şekil-4b). Bu genin kodladığı proteinin en yüksek ilişki kurduğu beş protein GRB2, GDNF, DOK1, GFRA1 ve SHC1 olarak belirlendi

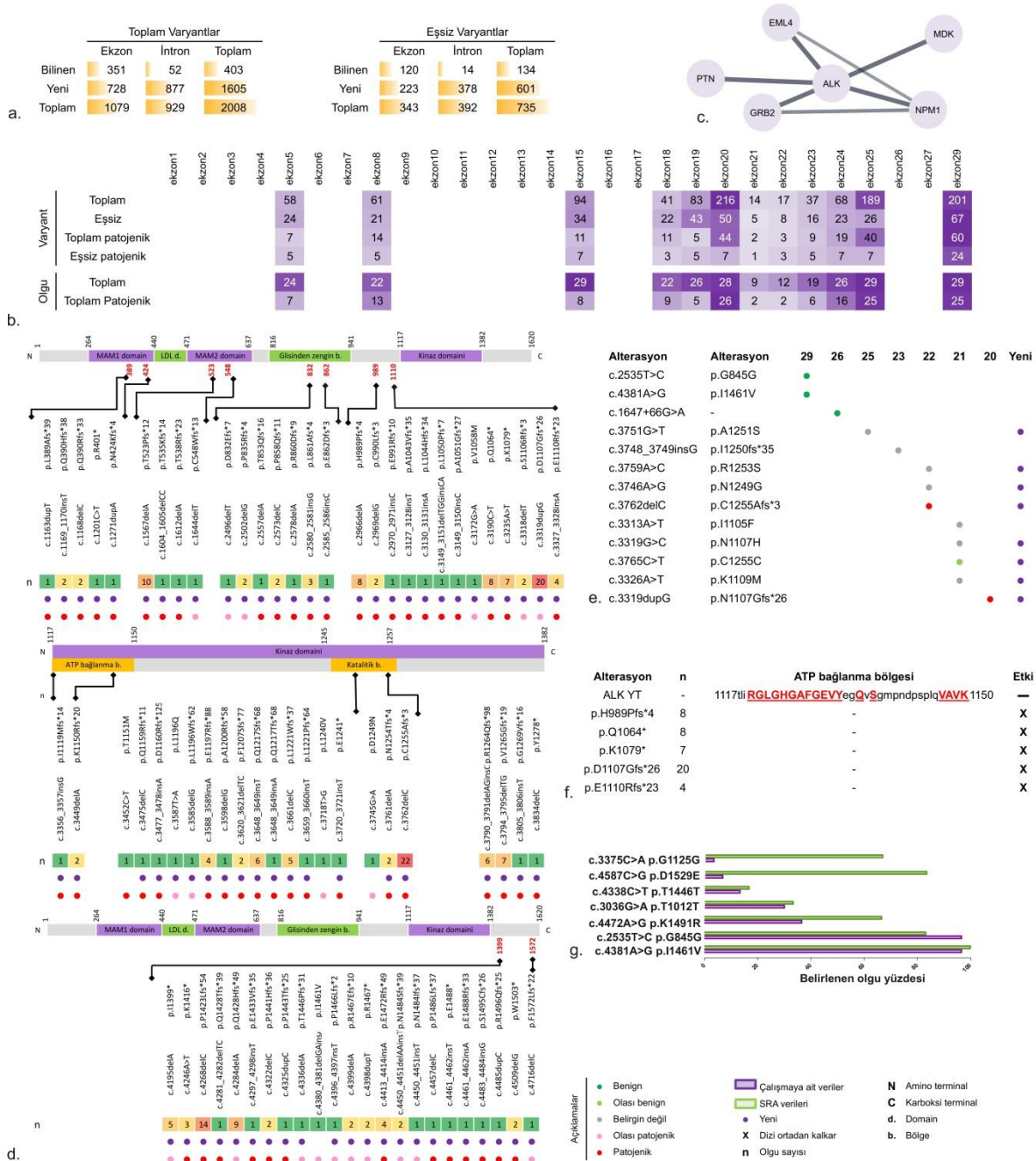
(Şekil-4c). Patojenik ve olası patojenik varyantların genin kodladığı proteinin kinaz domaini (762. ve 934. aminoasitler arası) üzerinde yoğunlaştığı, bunların büyük çoğunluğunun yeni varyantlar olduğu belirlendi (Şekil-4d). Yeni tanımlanan patojenik c.2323_2324insC, c.2321_2322insG, c.2335delC, c.2337_2338insC ve olası patojenik c.2328C>G ve c.2319delG varyasyonları 25 olguda ortak şekilde belirlendi (Şekil-4e). Kinaz

domainini kodlayan dizilerinde belirlenen tüm (n ≥ 2) yanlış anlamlı patojenik/ olası patojenik varyantların çoğunun kinaz fonksiyonunu aktive edici özelliği bulunduğu belirlendi (Şekil-4f). SRA verilerinde de belirlenen p.L769L ve p.G691S varyantlarının benign özelliklerle ilişkilendirilebileceği tahmin edildi (Şekil-4h).

RET geninde p.Q626Rfs*12 mutasyonu taşıyan olgularda meydan sağ kalım 8 ay, taşımayan olgularda ise 41 ay olarak belirlendi. Bu mutasyonun sağ kalımla ilişkisi anlamlı bulundu (p=0,0027; Tablo-1).



Şekil-4. RET geninde belirlenen varyantların genel perspektifi. a. Belirlenen toplam ve yeni varyantların sayısal dağılımı, b. Toplam varyantların, patojenik/ olası patojenik varyantların ekzonlara göre dağılımı ve her ekzonda varyant ve patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan taşıyan sayısı, c. Genin kodladığı proteinin en yüksek etkileşim kurduğu beş protein, d. Patojenik/ olası patojenik varyantların detaylı dağılımı, e. En yüksek sayıda olguda ortak olarak belirlenen varyasyonlar, f. Yanlış anlamlı mutasyonların katalitik aktivite üzerindeki potansiyel etkisi, g. Mutasyonların ATP bağlanma dizisi üzerindeki potansiyel etkisi, h. Varyasyonların SRA verileri ile karşılaştırılması ve potansiyel benign varyantlar.



Şekil-5. ALK geninde belirlenen varyantların genel perspektifi. a. Belirlenen toplam ve yeni varyantların sayısal dağılımı, b. Toplam varyantların, patojenik/ olası patojenik varyantların ekzonlara göre dağılımı ve her ekzonda varyant ve patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan olgu sayısı, c. Genin kodladığı proteinin en yüksek etkileşim kurduğu beş protein, d. Patojenik/ olası patojenik varyantların detaylı dağılımı, e. En yüksek sayıda olguda ortak olarak belirlenen varyasyonlar, f. Mutasyonların ATP bağlanma dizisi üzerindeki potansiyel etkisi g. Varyasyonların SRA verileri ile karşılaştırılması ve potansiyel benign varyantlar.

ALK geninin mutasyon profili

ALK geninin ekzon ve intron bölgelerinde toplam 2.008 adet varyant belirlendi (Şekil-5a). Toplam varyant ve patojenik yoğunluğu ekzon 20, 25 ve

29'da birikim gösterdi. Ekzon 20'de 26 olguda ortak şekilde patojenik/ olası patojenik varyant belirlendi (Şekil-5b). Bu genin kodladığı proteinin en yüksek ilişki kurduğu beş protein PTN, EML4, GRB2, NPM1 ve MDK olarak belirlendi (Şekil-5c).

Patojenik ve olası patojenik varyantların genin kodladığı proteinin kinaz domaini (1117. ve 1382. aminoasitler arası) üzerinde yoğunlaştığı, bunların büyük çoğunluğunun yeni varyantlar olduğu belirlendi (Şekil-5d). Patojenik c.3762delC delesyonu 22 olguda ortak şekilde belirlendi (Şekil-5e). Katalitik bölgede meydana gelen patojenik/ olası patojenik varyantların ATP bağlanma dizisini ortadan kaldıracağı tahmin edildi (Şekil-5f). SRA verilerinde de belirlenen p.L1461V, p.G845G, p.K1491R, p.T1012T, p.T1446T, p.D1529E ve p.G1125G varyantlarının benign özellikle ilişkilendirilebileceği tahmin edildi (Şekil-5g).

ALK geninin 15. ekzonunda patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan olgularda meydan sağ kalım 9,5 ay olarak belirlendi. Bu ekzonda patojenik/ olası patojenik varyant taşınmasının sağ kalımla ilişkisi anlamlı bulundu ($p= 0,0086$). Bu genin 22. ekzonunda patojenik/ olası patojenik varyant taşınmasının ise metastaz ile ilişkisi ise anlamlı olarak belirlendi ($p=0,011$; Tablo-2).

TARTIŞMA

KIT ve *PDGFRA* genleri sınıf III RTK'ları olan PDGFR ailesi kinazlarını kodlamaktadır (15). Çalışmamızda değerlendirilen olgulardan altı tanesinde *KIT* amplifikasyonu belirlenmiştir. *KIT* amplifikasyonunun kanserde rol aldığı bilinmekle birlikte (16) paranazal sinüs kanseri ile ilişkilendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan olguların %20'lik bölümünde belirlenen bu amplifikasyon, özellikle olguların bireysel olarak değerlendirilebilmesi ve *KIT* ampifikasyonunu hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri açısından değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Literatürde bulunan, beş adet inverted papillom kökenli sinonazal skuamöz hücreli karsinomlu olguda *KIT* mutasyonunu değerlendiren çalışmada, olguların birinde mutasyon belirlenmiş, aynı mutasyon, tümörün köken aldığı benign lezyonda da saptanmış olduğundan benign olarak değerlendirilmiştir (5). Bununla birlikte çalışmamızda değerlendirilen otuz olgunun tamamında en az bir adet *KIT* varyasyonu belirlenmiştir. Ayrıca bu gen üzerinde saptanan varyantların yaklaşık %90'ı literatürde daha önce tanımlanmamış yeni varyantlardan oluşmaktadır. Bu durum farklı kanser tipleri açısından da yol gösterici bir rol oynayabilecektir. Ayrıca olguların tümünde en az bir adet patojenik/ olası patojenik *KIT* mutasyonu tanımlanmıştır. Tanımlanan patojenik/ olası patojenik varyantların genin kodladığı proteinin fonksiyonel özellikleri üzerine

olası etkileri bakımından değerlendirilebilmesi için çeşitli tahminleme araçlarından yararlanılmıştır.

Ligand-reseptör etkileşiminde görevli Ig-benzeri domainleri kodlayan dizilerde belirlenen patojenik çerçeve kayması mutasyonlarının [R55Gfs*49 (3/30), W66Mfs*4 (10/30), L71Hfs*3 (4/30), Q79Rfs*25 (2/30)] *KIT*'in ligandı olan *KITLG* ile etkileşim üzerine etkisi değerlendirildiğinde etkileşimin azalacağı tahmin edilmiştir. Benzer şekilde, dimerizasyon ilişkili bölgelerdeki mutasyonların [T411R (22/30), V474A (7/30), P413Qfs*4 (23/30)] dimerizasyon üzerindeki olası etkisi test edildiğinde bu mutasyonların etkileşimde belirgin bir değişiklik oluşturmayacağı öngörülmüştür. Bu nedenle *KIT* geninin Ig-benzeri domainlerini kodlayan bölgelerde meydana gelen mutasyonların, sinyal transdüksiyonunu arttırarak onkojenik dönüşümde rol oynadığını önermemekle birlikte, tümör progresyonundaki rolü bakımından değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktayız.

KIT mutasyonlarının kanserde sorumlu olduğu primer mekanizma, kinaz aktivitesinin artmasına neden olan mutasyonlardır (17). Çalışmamızda da benzer şekilde patojenik/ olası patojenik varyantların katalitik domaini kodlayan bölgede yoğunlaştığı belirlenmiştir. Bu bölgede belirlenen varyasyonların genin kodladığı proteinin katalitik aktivitesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, olguların yaklaşık %85'inde (25/30) kinaz aktive edici mutasyon belirlenmiştir. Bu nedenle *KIT* geninin artmış kinaz aktivitesinin ve buna yol açan katalitik bölge mutasyonlarının, paranazal sinüs kanserleri için sürücü mekanizmalardan birini oluşturabileceğini önermekteyiz.

Elde edilen bu bulguların, olgularda axitinib, imatinib, pazopanib, sunitinib gibi *KIT* aktivitesini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri aracılığıyla hedefe yönelik tedavi seçenekleri bakımından değerlendirilmesinin önünü açabileceğini önermekteyiz (18).

3'UTR bölgesinde belirlenen varyantların ise az sayıda olguda miRNA hedef dizisini ortan kaldırma potansiyeli taşıdığından bu mekanizmanın sürücü bir rol oynayabileceğini öngörmekteyiz.

Bu genin p.L71Hfs*3 ve p.D737Efs*24 patojenik çerçeve kayması mutasyonlarının ise sırasıyla sağ kalım ve nüks için biyobelirteç adayları olabileceğini önermekteyiz.

Çalışmamızda mutasyon profili değerlendirilen diğer Sınıf III RTK ailesi üyesi *PDGFRA* genidir. Paranazal sinüs kanserinde *PDGFRA* geninin

mutasyon durumunu değerlendiren tek çalışmada olguların yüzde otuz altısında (4/11) bu genin mutasyon taşıdığı belirlenmiştir (5). Bununla birlikte çalışmamızda değerlendirilen tüm olgularda en az bir *PDGFRA* mutasyonu belirlenmiştir. Belirlenen varyantların yaklaşık %88'i literatürde daha önce tanımlanmamış yeni varyantlardan oluşmaktadır. Özellikle, çalışmamızdaki tüm olgularda ortak şekilde belirlenen ve SRA veri tabanındaki verilerin işlenmesi sonucunda hem tümör hem de tümörün köken aldığı benign lezyonların da tamamında belirlenen c.1701A>G p.P567P ve c.3222T>C p.D1074D varyasyonlarının benign fenotiple eşleştirilebileceği ve bu varyasyonların tümörün erken evrede teşhis edilebilmesi açısından önemli prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca olguların tümünde en az bir adet patojenik/ olası patojenik *PDGFRA* mutasyonu tanımlanmış, bu varyantlar genin kodladığı proteinin fonksiyonel özellikleri üzerine olası etkileri bakımından farklı tahminleme araçları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Ligand-reseptör etkileşiminde görevli Ig-benzeri domainleri kodlayan dizilerde belirlenen patojenik [p.Q58Sfs*25 (6/30), p.K312Rfs*5 (21/30), p.E316Kfs*22 (16/30)] varyantların dimerizasyonda belirgin değişim oluşturmamakla birlikte PDGFA ligandı ile bağlanmayı arttırabileceği tahmin edilmiştir. Bu etkileşimler sinyal transdüksiyonunun ilk basamağını oluşturduğundan aberasyonları kanser ile ilişkilendirilmiştir (19). Özellikle literatürde ilk defa tanımladığımız ve 21 olguda belirlenen K312Rfs*5 çerçeve kayması mutasyonunun hem dimerizasyonu hem de her iki ligandla bağlanmayı arttırma potansiyeli ile kanser gelişiminde rolü olabileceğini ve hem paranazal sinüs kanserlerinde hem de farklı kanser tiplerinde sinyal iletimindeki rolü bakımından değerlendirilmesinin önemli olduğunu öngörmekteyiz.

Olgularda diğer mutasyon birikimi katalitik domaini kodlayan diziler üzerinde belirlenmiştir. Olguların tümünde bu bölgede en az bir patojenik/ olası patojenik varyant bulunmakla birlikte varyasyonların büyük bölümü olgular arasında ortaklık göstermemektedir. Bu bölgedeki mutasyonların büyük bölümünün çerçeve kayması şeklinde olması nedeniyle katalitik aktivite üzerindeki etkinliği tahminlenememiş olmakla birlikte daha önce farklı kanserler ile ilişkilendirilmiş patojenik yanlış

anamlı [p.R841K (3/30) ve p.D842V (4/30)] varyantların (20) kinaz fonksiyonunu aktive edici olduğu tahmin edilmiştir. Yeni tanımlanan p.D591Efs*3 (12/30) mutasyonunun ATP bağlanma bölgesinin tamamen ortadan kalkmasına neden olacağı tahmin edilmiş, bu durumun katalitik aktiviteyi azaltabileceği öngörüsü ile birlikte diğer açıdan ATP ile yarışan inhibitörlerin etki mekanizmasını ortadan kaldırması yoluyla kötü prognozda rol oynayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (21). Genel olarak olgularda belirlenen mutasyonların olgular arasında ortak şekilde görülmemesi ve katalitik aktiviteyi arttırma potansiyelinin düşük olması, belirlenen mutasyonların bu kanser tipi için sürücü rol oynamayabileceğini önermemize neden olmaktadır.

Bu genin p.A663Cfs*26 mutasyonunun ise sağ kalım için biyobelirteç adayı olabileceğini önermekteyiz.

Çalışmada değerlendirilen, sınıf VIII HGFR RTK'larına üye MET protein kinazını (15) kodlayan genin paranazal sinüs kanserlerinde değerlendirildiği tek çalışmada, olguların yüzde yirmisinden fazlasında (4/19) *MET* ifadesi immünohistokimya yöntemi ile gösterilmiş ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilendirilmiş (6) olmakla birlikte mutasyon durumu herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda yirmi olguda *MET* mutasyonu, on iki olguda ise patojenik/ olası patojenik mutasyon belirlenmiştir. Belirlenen mutasyonların neredeyse tamamı (%98,2) literatürde ilk defa tanımlanan varyantları içerdiğinden, paranazal sinüs kanserlerinde sürücü mutasyon olarak rol oynamadığı öngörülmekle birlikte farklı kanser tipleri için bu mutasyonların kritik rol oynama potansiyeli değerlendirilmelidir. Ayrıca olgular arasında farklılık gösteren bu mutasyon profilinin kişiye-özü tedavide yaklaşımları açısından taşıdığı potansiyelin de değerlendirilmesi önemlidir.

RET geni sınıf XIV RTK olan RET kinazını kodlamaktaydı (15). Bu genin paranazal sinüs kanserlerindeki mutasyon profilini araştırarak herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle belirlenen tüm varyasyonlar bu hastalık için özgün bulgulardır. Çalışmada değerlendirilen tüm olgularda en az bir *RET* mutasyonu belirlenmiştir ve bu mutasyonların yaklaşık yüzde seksen yedisi ilk defa tanımlanmıştır. Ayrıca tüm olgularda en az bir adet patojenik/ olası patojenik özellikle *RET* mutasyonu belirlenmiş olması

paranasal sinüs kanserlerinde bu RTK'nın önemli rol oynayabileceğini vurgulamaktadır.

Kinaz bölgesinin amino terminalinde yer alan dizilerde (590.- 702. aminoasitler) meydana gelen mutasyonların genin kodladığı proteinin katalitik aktivitesi üzerindeki etkisi tahmin edilememekle birlikte bu bölgedeki çerçeve kayması mutasyonlarının [E595Dfs*9(7/30), E598Sfs*40(7/30), E598Dfs*6(8/30), F655Sfs*20(2/30) ve N702Tfs*29 (5/30)] 22 olguda kinaz aktivitesi olmayan RET proteininin kodlanmasına neden olacağı öngörülmektedir. Fonksiyon kaybı mutasyonlarının, onkojenik transformasyondan çok konjenital anomalilerle ilişkilendirilmiş (22) olması, bu bölgedeki mutasyonların kanserde sürücü rol oynayabileceğini önermememize neden olmaktadır.

Proteinin katalitik bölgesini kodlayan diziler (762.- 934. aminoasitler) üzerindeki yanlış anlamlı mutasyonların [özellikle p.F776L (25/30)] kinaz aktivitesinin artışına neden olacağı tahmin edilmiştir. Bu ve daha az sayıda olguda ortak olarak belirlenen diğer aktive edici diğer mutasyonların yanında, RTK üzerinde belirlenen mutasyonların genellikle çerçeve kayması şeklinde olması ve proteinin aktif bölge içermeyecek şekilde ifade edilmesine neden olması, fonksiyon kaybına işaret etmektedir. Bu bölgenin fonksiyon kaybı ile ilişkili az sayıda varyantın tanımlanmış olması literatür ile karşılaştırma yapılmasında kısıtlayıcılıklara neden olmaktadır. Bu bölgeye yakın pozisyonda benzer şekilde terminasyona neden olan mutasyon (p.G828Afs*41) adenokarsinomlu olgularda belirlenmiş olmakla birlikte, klinik anlamının üzerinde durulmamıştır (23). *RET* mutasyonlarının, bu kanserdeki rolünün tanımlanabilmesi için özellikle aşağı-akışında yer alan efektör molekülleri ile birlikte değerlendirileceği detaylı çalışmaların yapılması önemli görülmektedir.

Bu genin p.Q626Rfs*12 mutasyonunun ise sağ kalım için biyobelirteç adayı olabileceğini önermekteyiz.

Sınıf XVI LTK ailesine üye RTK'lardan (15) ALK'yi kodlayan genin paranasal sinüs kanserleri ile ilişkilendirildiği herhangi bir moleküler araştırma bulunmadığından, elde edilen bulgular bu kanser tipi için özgünlüğe sahiptir. Çalışmamızda olguların tümünde en az bir *ALK* mutasyonu belirlenmiştir. Olgularda belirlenen varyantların yaklaşık yüzde sekseni literatürde ilk defa tanımlanan varyantlardan oluşmaktadır.

Ayrıca 29 olguda en az bir patojenik/ olası patojenik *ALK* mutasyonu belirlenmiştir. Belirlediğimiz varyantlar arasında daha önce patolojik olarak tanımlanmış tek mutasyonun [p.T1151M (1/30)] katalitik aktivitenin artışına neden olarak nöroblastomda rol oynadığı ve akciğer kanserinde ilaç direnci ile ilişkili olduğu (24,25), olası patojenik varyantların [L1240V(1/30), D1249N(1/30),I1461V (1/30)] ise akciğer ve hepatoselüler kanserlerde rol oynayabileceği önerilmiştir (26,27).

Yeni tanımlanan patojenik/ olası patojenik varyantlardan ekzon 25'te belirlenen p.C1255Afs*3 çerçeve kaymasının (22/30), ATP bağlanma kavitesini oluşturan (R1253, N1254, C1255, L1256) bölgede bulunması ve bu bölgenin *ALK* mutasyonlarında hedefe yönelik ilaç etkileşimi için kullanılan hedeflerden birini (28) oluşturması, bu ve diğer yeni tanımlanan mutasyonların ATP bağlanma dizisini tamamen ortadan kaldıracağı tahminlenmesi, bu gene ait mutasyonların olgularda anormal kinaz aktivitesine yol açma ve ilaç direnci oluşturma potansiyelini ortaya çıkarmaktadır.

Ayrıca ekzon 20'de, katalitik aktiviteye sahip bölgenin öncesinde yer alan p.D1107Gfs*26 duplikasyonunun (20/30) da hastalığın patogenezi açısından önemli rol oynayabileceğini önermekteyiz. Bu bölgenin herhangi bir katalitik aktivitesi bilinmemekle birlikte genin füzyonlarını içeren patojenitelerde füzyonların ekzon 20'nin tümünü içerecek şekilde meydana gelmesi bu bölgenin henüz tanımlanmamış kritik bir işlevi olabileceği (29) görüşünü desteklemektedir.

Katalitik bölgeyi kodlayan bölgede ortak olarak belirlenen ($n \geq 2$) tüm varyasyonların çerçeve kayması şeklinde olması bu bölgenin kinaz aktivitesi üzerine etkisinin tahminlenememesine neden olmakla birlikte olguların neredeyse tamamında bu bölgede patojenik/olası patojenik varyant belirlenmiş olması bu genin paranasal sinüs kanserlerinde önemli rol oynayabileceğini önermememize neden olmaktadır.

Ayrıca *ALK* geninin 15. ekzonunda patojenik/ olası patojenik varyant taşıyan olgularda meydan sağ kalım 9,5 ay olarak belirlendi. Bu ekzonda patojenik/ olası patojenik varyant taşınmasının sağ kalımla ilişkisi anlamlı bulundu ($p= 0,0086$). Bu genin 22. ekzonunda patojenik/ olası patojenik varyant taşınmasının ise metastaz ile ilişkisi ise anlamlı olarak belirlendi ($p=0,011$; Tablo-2).

Bu genin 15. ve 22. ekzonlarında patojenik varyant taşınmasının ise sırasıyla sağ kalım ve metastaz için biyobelirteç adayları olabileceğini önermekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak paranazal sinüs kanserlerinde genetik bilginin yetersiz olması, tedavi seçeneklerini konvansiyonel yöntemlerle kısıtlamakta, bu da olguların yaşam kalitesini ve sağ kalım oranlarını olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada belirlenen özgün varyantlar ve potansiyel etki mekanizmaları daha detaylı ve fonksiyonel araştırmalarla desteklenerek hedefe

yönelik tedavi seçeneklerinin oluşturulmasında katkı sağlayacaktır.

Finansal destek: Bu çalışma Ege Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje no: TGA-2020-22306).

Etik beyan: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ve Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.04.2020 tarih ve 20-4.2T/24 sayılı onayı doğrultusunda yapılmıştır.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Rahman QB, Iocca O, Kufra K, Shanti RM. Global Burden of Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2020; 32(3):367-75. doi: 10.1016/j.coms.2020.04.002.
2. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (ed). WHO Classification of Head and Neck Tumours WHO/IARC Classification of Tumours, Vol. 9, 4th ed. IARC Press Lyon. 2017.
3. Elgart K, Faden DL. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Etiology, Pathogenesis, and the Role of Human Papilloma Virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2020; 8(2):111-9. doi: 10.1007/s40136-020-00279-6.
4. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130(S2):111-8. doi: 10.1017/s0022215116000530.
5. Yasukawa S, Kano S, Hatakeyama H, Nakamaru Y, Takagi D, Mizumachi T, Suzuki M, Suzuki T, Nakazono A, Tanaka S, et al. Genetic mutation analysis of the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma by targeted amplicon sequencing. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23(5):835-43. doi: 10.1007/s10147-018-1296-1. Cited in : PMID: 29779136.
6. Choe JY, Nam SJ, Yun JY, Kim JE. Expression of c-met is different along the location and associated with lymph node metastasis of head and neck carcinoma. *Korean J Pathol.* 2012; 46(6):515-22. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.6.515.
7. Göker Bağca B. Paranazal sinüs karsinogenezinde tedavi hedefi oluşturabilecek genomik profilin belirlenmesi (Doktora tezi). Ege Üniversitesi. 2021.
8. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, Massouras A. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019;35(11):1978-80. doi: 10.1093/bioinformatics/bty897.
9. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J. Mol. Diagnostics.* 2017;19(1):4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
11. Chou CH, Shrestha S, Yang CD, Chang NW, Lin YL, Liao KW, Huang WC, Sun TH, Tu SJ, Lee WH, et al. MiRTarBase update 2018: A resource for experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(D1):296-302. doi: 10.1093/nar/gkx1067.
12. Chauhan JS, Mishra NK, Raghava GPS. Identification of ATP binding residues of a protein from its primary sequence. *BMC Bioinformatics.* 2009;10:434. doi: 10.1186/1471-2105-10-434.

13. Rodrigues CHM, Ascher DB, Pires DEV. Kinact: A computational approach for predicting activating missense mutations in protein kinases. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):127-32. doi: 10.1093/nar/gky375.
14. Abbasi WA, Yaseen A, Hassan FU, Andleeb S, Minhas FUAA. ISLAND: in-silico proteins binding affinity prediction using sequence information. *BioData Min.* 2020;13(1):20. doi: 10.1186/s13040-020-00231-w.
15. Ségaliny AI, Tellez-Gabriel M, Heymann MF, Heymann D. Receptor tyrosine kinases: Characterisation, mechanism of action and therapeutic interests for bone cancers. *J. Bone Oncol.* 2015; 4(1):1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2015.01.001.
16. Puputti M, Tynninen O, Sihto H, Blom T, Mäenpää H, Isola J, Paetau A, Joensuu H, Nupponen NN. Amplification of KIT, PDGFRA, VEGFR2, and EGFR in gliomas. *Mol Cancer Res.* 2006; 4(12):927-34. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0085.
17. Liang J, Wu YL, Chen BJ, Zhang W, Tanaka Y, Sugiyama H. The C-Kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9(5):435-43. doi: 10.7150/ijbs.6087.
18. Ahn R, Ursini-Siegel J. Clinical potential of kinase inhibitors in combination with immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5):2608. doi: 10.3390/ijms22052608.
19. McDermott U, Ames RY, Iafrate AJ, Maheswaran S, Stubbs H, Greninger P, Mccutcheon K, Milano R, Tam A, Lee DY, et al. Ligand-dependent platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- α activation sensitizes rare lung cancer and sarcoma cells to PDGFR kinase inhibitors. *Cancer Res.* 2009;69(9):3937-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4327.
20. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003; 299(5607):708-10. doi: 10.1126/science.1079666.
21. Hantschel O, Grebien F, Superti-Furga G. The growing arsenal of ATP-competitive and allosteric inhibitors of BCR-ABL. *Cancer Res.* 2012;72(19):4890-5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1276.
22. Takahashi M, Kawai K, Asai N. Roles of the RET Proto-oncogene in Cancer and Development. *JMA J.* 2020; 3(3):175-81. doi: 10.31662/jmaj.2020-0021.
23. Yang J, Lin Y, Huang Y, Jin J, Zou S, Zhang X, Li H, Feng T, Chen J, Zuo Z, et al. Genome landscapes of rectal cancer before and after preoperative chemoradiotherapy. *Theranostics.* 2019;9(23): 6856–66. doi: 10.7150/thno.37794.
24. George RE, Sanda T, Hanna M, Fröhling S, Luther W, Zhang J, Ahn Y, Zhou W, London WB, McGrady P, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature.* 2008; 455(7215):975-8. doi: 10.1038/nature07397.
25. Zhu VW, Schrock AB, Bosemani T, Benn BS, Ali SM, Ou SHI. Dramatic response to alectinib in a lung cancer patient with a novel VKORC1L1-ALK fusion and an acquired ALK T1151K mutation. *Lung Cancer Targets Ther.* 2018; 9: 111-6. doi: 10.2147/LCTT.S186804.
26. Mansour H, Ouhajjou A, Bajic VB, Incitti R. Next-Generation Sequencing at High Sequencing Depth as a Tool to Study the Evolution of Metastasis Driven by Genetic Change Events of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2020; 10: 1215. doi: 10.3389/fonc.2020.01215.
27. Betge J, Kerr G, Miersch T, Leible S, Erdmann G, Galata CL, Zhan T, Gaiser T, Post S, Ebert MP, et al. Amplicon sequencing of colorectal cancer: Variant calling in frozen and formalin-fixed samples. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0127146. doi: 10.1371/journal.pone.0127146.
28. Bossi RT, Saccardo MB, Ardini E, Menichincheri M, Rusconi L, Magnaghi P, Orsini P, Avanzi N, Borgia AL, Nesi M, et al. Crystal structures of anaplastic lymphoma kinase in complex with ATP competitive inhibitors. *Biochemistry.* 2010; 49(32):6813-25. doi: 10.1021/bi1005514.
29. Horn L, Pao W. EML4-ALK: Honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(26):4232-5. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6661.

Meme küçültme operasyonlarında çıkarılan doku miktarı ile semptomların değişmesi arasındaki ilişkinin araştırılması

Investigation of the relationship between the amounts of tissue removed in breast reduction operations and the change in symptoms

Burak Sercan Erçin¹  Burak Ergün Tatar² 

¹ Bahçeşehir Üniversitesi VM Medicalpark Pendik Hastanesi, Plastik Cerrahi Departmanı, İstanbul, Türkiye

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi Departmanı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Meme küçültme operasyonları sıklıkla yapılan hem estetik hem de fonksiyonel sonuçları yüz güldürücü olan operasyonlardır. Çıkarılan doku miktarı ile semptomların iyileşmesi ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu yazımızda meme küçültme operasyonu sırasında rezeke edilen doku miktarının semptomlara etkisini araştırdığımız çalışmamızı sunduk.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2018-Nisan 2021 tarihleri arasında yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 57 hasta dahil edildi. Gruplar her iki memeden çıkarılan dokunun ağırlığına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1: 1000 gram ve daha az doku, grup 2: 1000-2000 gram arası doku, grup 3: 2000 gram ve daha fazla dokunun çıkarıldığı grup. Hastaların yaşları, beden kitle indeksleri (BKİ), bilateral memeden çıkarılan toplam doku miktarları not edildi. Operasyon öncesi ve sonrası boyun ağrısı, sırt ağrısı, omuz ağrısı, meme bölgesindeki kızarıklık ve kaşıntı, sutyen izi ve hastaların günlük hayattaki hareket kısıtlılığı semptomları değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. BKİ ile çıkarılan doku miktarı arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Bulgular: Çıkarılan doku miktarı ve BKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark varken, yaş arasından anlamlı bir fark saptanmadı. Operasyon öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, sırt ağrısı, omuz ağrısı grup 2 ve grup 3'te, boyun ağrısı, kızarıklık-kaşıntı grup 3'te, sutyen izi ve hareket kısıtlılığı ise üç grupta da anlamlı olarak değişmiştir. Grupların preoperatif ve postoperatif değerleri kendi arasında değerlendirildiğinde; Grup 3'te preoperatif omuz ağrısı, sutyen izi ve hareket kısıtlılığı skoru ve yine grup 3'te postoperatif sutyen izi skoru diğer gruplardan anlamlı olarak büyük saptanmıştır. Çıkarılan doku miktarı ve BKİ arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde grup 3'te iki değer açısından anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Meme küçültme operasyonu sonrası oluşan semptomatik iyileşme, farklı meme boyutlarına sahip kadınlar arasında önemli ölçüde farklı değildir.

Anahtar Sözcükler: Meme küçültme, estetik cerrahi, makromeme.

ABSTRACT

Aim: Breast reduction operations are frequently performed operations with satisfactory both aesthetic and functional results. In this article, we presented our study in which we investigated the effect of the amount of tissue resected during the breast reduction operation on the symptoms.

Sorumlu yazar: Burak Ergün Tatar
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi
Departmanı, Erzurum, Türkiye
E-posta: burakerguntatar@gmail.com
Başvuru tarihi: 02.01.2023 Kabul tarihi: 18.01.2023

Materials and Methods: 57 patients were included in the study. The groups were divided into 3 groups according to the weight of the tissue resected from both breasts. Group 1: 1000 grams of tissue and less, group 2: 1000-2000 grams of tissue, group 3: The group in which 2000 grams and more tissue is resected. Patients' ages, body mass indexes (BMI), total amount of tissue removed from the bilateral breasts were noted. Before and after the operation, neck/back/shoulder pain, redness and itching in the breast area, bra marks and symptoms of limitation of movement in daily life of the patients were evaluated and compared. The correlation between BMI and the amount of tissue removed was evaluated.

Results: While there was a significant difference between the groups in terms of the amount of tissue removed and BMI, there was no significant difference in age. Back/shoulder pain in group 2-3, neck pain, redness-itch in group 3, bra scar and limitation of movement changed significantly in all groups. The preoperative shoulder pain, bra mark and limitation of motion score in group 3 and the postoperative bra mark score in group 3 were found to be significantly higher than other groups. When the correlation between the amount of tissue removed and BMI was evaluated, a significant positive correlation was found in group 3 in terms of two values.

Conclusion: Symptomatic improvement after breast reduction surgery is not significantly different among women with different breast sizes.

Keywords: Breast reduction, aesthetic surgery, macromamma.

GİRİŞ

Meme küçültme operasyonları plastik cerrahi pratiğinde sıklıkla uygulanan prosedürlerdir (1). Diğer estetik cerrahi prosedürlerinden farklı olarak sadece kozmetik açıdan değil, fonksiyonel açıdan da olumlu sonuçlar doğurmaktadır (2). Meme küçültme operasyonları ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın bir çok yerinde sigorta şirketleri tarafından karşılanmaktadır. Ancak şirketlerin genel politikası çıkartılan doku miktarı fazla olan hastaların masrafları ödemesi yönündedir (3). Her ne kadar şirketler az miktarda doku çıkartılan meme küçültme operasyonlarının fonksiyonel nedenlerden çok kozmetik nedenlerle yapıldığını düşünse de, az miktarda doku çıkartılan hastalarda da fonksiyonel olarak önemli ölçüde rahatlama görüldüğü bilinmektedir (3). Literatürde meme küçültme operasyonlarının kozmetik ve fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili birçok farklı çalışma ve farklı sonuçlar vardır (4-6).

Biz bu yazımızda meme küçültme operasyonu sırasında çıkartılan doku miktarının semptomlara etkisini araştırdığımız çalışmamızı sunduk.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Protokolü

Çalışmamız Ocak 2018-Nisan 2021 tarihleri arasında yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. İstinye Üniversitesi etik kuruldan onay alınmıştır. (22-167). Çalışmamız Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Dahil etme kriterleri:

meme büyüklüğü, bel ve sırt ağrısı nedeniyle başvuru, bilateral meme küçültme operasyonu olan ve preoperatif dönemde negatif mamografi ya da meme ultrasonu olan hastalar. Hariç tutma kriterleri: boyun ve sırt ağrısı dışında, kronik ağrısı olan, diabetes mellitus, kronik böbrek ve kalp hastalığı olanlar, tek taraflı meme küçültme operasyonu olanlar. Çalışmaya 57 hasta dahil edildi. Gruplar her iki memeden çıkartılan dokunun ağırlığına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1: 1000 gram ve daha az dokunun çıkartıldığı grup, grup 2: 1000-2000 gram arası dokunun çıkartıldığı grup, grup 3: 2000 gram ve daha fazla dokunun çıkartıldığı grup. Preoperatif dönemde hastaların yaşları, beden kitle indeksleri (BKİ) not edildi. Peroperatif dönemde bilateral memeden çıkartılan toplam doku miktarı not edildi. Makromeme ile ilişkili semptomların ölçüldüğü sorular preoperatif ve postoperatif dönemde hastalara soruldu.

Cerrahi Teknik

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından, genel anestezi altında gerçekleştirildi. Meme küçültme paterni ve pedikülü, tahmini çıkartılacak doku miktarı, meme ucu yerleşimi, meme ucu projeksiyonu, hastanın ve cerrahın seçimine göre yapılmıştır.

Cilt yapısı uygun ve az miktarda doku çıkartılacağı tahmin edilen grupta genellikle dikey meme küçültme tekniği uygulandı. Bu operasyon Hall-Findlayın tanımladığı şekilde yapılmıştır (7). Geniş patern kullanılan hastaların büyük çoğunluğunda superomedial pedikül

kullanılmıştır. Özellikle grup 3'teki bazı hastalarda serbest meme ucu operasyonu yapılmıştır.

Operasyon sırasında hastalar supin pozisyonda steril boyanmıştır. Cilt ve cilt altı kesiler bistüri ile yapıldıktan sonra elektrokoter ile diseksiyona devam edilmiştir. Seçilen tekniğe göre pedikül izole edilip, fazla dokular çıkartıldıktan bütün hastalarda aynı hassas tartı kullanılarak tartılmıştır. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra bütün hastalara pasif dren yerleştirilmiştir. Cilt altı ve cilt süturlerinde bütün hastalarda aynı materyaller kullanılmıştır. Hastalara sıkı sutyen giydirilerek operasyonlar sonlandırılmıştır.

Ameliyat Öncesi ve Sonrası Dönem Parametrelerin Değerlendirilmesi

Operasyon öncesi dönemde hastaların yaşları beden kitle indeksleri not edilmiştir. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası (3. ay ile 1. yıl arasındaki bir dönem) boyun ağrısı, sırt ağrısı, omuz ağrısı, meme bölgesindeki kızarıklık ve kaşıntı, sutyen izi ve hastaların günlük hayattaki hareket kısıtlılığı semptomları değerlendirilmiştir. Değerlendirmede Spector ve arkadaşlarının tanımladığı makromeme ile ilişkili semptomların ölçüldüğü skala kullanıldı. Yanıtlar 1'den 5'e kadar ölçeklendirilmiştir (1:Hiçbir zaman, 2:Nadiren 3:Bazen, 4:Genellikle, 5: Her zaman) (3).

Operasyon sonrası erken dönemde hastaların medikal tedavileri yapılmıştır, hastalar 6 hafta boyunca sıkı sutyen kullanmışlardır.

İstatistiksel analiz

Veri analizi SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, Version 21.0, IBM Corp., ABD) ile yapılmıştır. Birbirinden bağımsız sürekli parametreler (BKİ, yaş, çıkartılan doku miktarı) için bağımsız değişken t testi kullanıldı. Ordinal parametreler için Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Her üç grubu kendi arasında kıyaslamak için Kruskal-Wallis

testi kullanıldı. BKİ ile çıkartılan doku miktarı arasındaki korelasyonu belirlemek için Pearson R korelasyon testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 57 hasta dahil edilmiştir. Postoperatif dönemde grup 3'teki bir hastada hematom görüldü. Hematomlar cerrahi olarak boşaltıldı. Grup 1 ve grup 2'de birer hasta, grup 3'te ise iki hastaya postoperatif geç dönemde köpek kulağı deformitesi ile başvuru. Revizyonları yapıldı. Grup 2'de beş hasta, grup 3'te iki hasta seroma ile başvurdu.

Grup 1'de sekiz hastaya dikey meme küçültme, beş hastaya geniş patern mamoplasti yapıldı. Grup 2'de 15 hastaya dikey meme küçültme, 13 hastaya geniş patern mamoplasti yapıldı. Grup 3'te beş hastaya dikey meme küçültme, 11 hastaya geniş patern mamoplasti yapıldı.

Grupların BKİ, yaş ve çıkartılan doku miktarları Tablo-1'de belirtilmiştir. Çıkartılan doku miktarı ve BKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark varken ($p<0,01$), yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grupların operasyon öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, sırt ağrısı, omuz ağrısı grup 2 ve grup 3'te, boyun ağrısı, kızarıklık-kaşıntı grup 3'te, sutyen izi ve hareket kısıtlılığı ise 3 grupta da anlamlı olarak değişmiştir (Tablo-2).

Grupların preoperatif ve postoperatif değerleri kendi arasında değerlendirildiğinde; Grup 3'te preoperatif omuz ağrısı, sutyen izi ve hareket kısıtlılığı skoru ve yine grup 3'te postoperatif sutyen izi skoru diğer gruplardan anlamlı olarak büyük saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo-3).

Çıkartılan doku miktarı ve BKİ arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde grup 3'te iki değer açısından anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı.

Tablo-1. Hastaların preoperatif yaş, BKİ ve peroperatif çıkartılan doku miktarlarının karşılaştırılması.

	Grup 1(<1000gr) Ort±SS	Grup 2(1000-2000) Ort±SS	Grup 3(>2000) Ort±SS	p değeri
Yaş	36.38±5,62	36.42±5,09	38.31±4,48	0,45
BKİ	25.02±0,13	28.06±0,13	30.55±0,19	<0,01*
Çıkartılan doku miktarı	839±115,64	1659±182,342	2220±148,157	<0,01*

-BKİ: Beden Kitle İndeksi

-Ort: Ortalama

-SS: Standart Sapma

*: İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo-2. Grupların operasyon öncesi ve sonrası semptomlarının değerlendirilmesi.

	Grup 1(<1000gr) Ort-(Q1-Q3) (p değeri)	Grup 2(1000-2000) Ort-(Q1-Q3) (p değeri)	Grup 3(>2000) Ort-(Q1-Q3) (p değeri)
Sırt Ağrısı	3-(2-4) /	3-(2-4) /	4-(1-5) /
	2-(1-3) (>0,05)	1-(1-4) (< 0,01)*	1-(1-3) (<0,01)*
Boyun Ağrısı	3-(1-3) /	2-(1-3) /	3-(1-2) /
	1-(1-2) (>0,05)	1-(1-3) (>0,05)	1-(1-3) (<0,01)*
Omuz Ağrısı	2-(1-3) /	2-(1-3) /	4-(1-3) /
	1-(1-3) (>0,05)	1-(1-2) (<0,01)*	1-(1-2) (<0,01)*
Kızarıklık-Kaşıntı	2-(1-2) /	3-(1-2) /	3-(1-2) /
	1-(1-2) (>0,05)	1-(1-3) (>0,05)	1-(1-2) (<0,01)*
Sutyen izi	3-(1-2) /	3-(1-2) /	4-(1-3) /
	1-(1-2) (<0,01)*	1-(1-3) (<0,01)*	2-(1-3) (<0,01)*
Hareket kısıtlılığı	3-(1-3) /	3-(1-2) /	4-(1-2) /
	1-(1-2) (<0,01)*	1-(1-2) (<0,01)*	1-(1-2) (<0,01)*

-Ort: Ortanca

-Q1: Birinci çeyrek

-Q3: Üçüncü çeyrek

*: İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo-3. Grupların preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1(<1000gr) Ort-(Q1-Q3) (p değeri)	Grup 2(1000-2000) Ort-(Q1-Q3) (p değeri)	Grup 3(>2000) Ort-(Q1-Q3) (p değeri)	P değerleri
Sırt Ağrısı	3-(2-4)	3-(2-4)	4-(1-5)	>0,05
	1-(1-2)	1-(1-2)	1-(1-2)	>0,05
Boyun Ağrısı	3-(1-3)	2-(1-3)	4-(1-3)	>0,05
	1-(1-3)	2-(1-2)	1-(1-2)	>0,05
Omuz Ağrısı	2-(1-3)	2-(1-3)	4-(1-3)	<0,01 *
	1-(1-2)	1-(1-2)	1-(1-3)	>0,05
Kızarıklık-Kaşıntı	2-(1-2)	3-(1-2)	3-(1-2)	>0,05
	1-(1-2)	1-(1-3)	2-(1-3)	>0,05
Sutyen izi	3-(1-2)	3-(1-2)	4-(1-3)	<0,01 *
	1-(1-3)	1-(1-3)	2-(1-2)	<0,01 *
Hareket kısıtlılığı	3-(1-3)	3-(1-2)	4-(1-2)	<0,01 *
	1-(1-2)	1-(1-2)	1-(1-3)	>0,05

-Ort: Ortanca

-Q1: Birinci çeyrek

-Q3: Üçüncü çeyrek

*: İstatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Meme küçültme operasyonları plastik cerrahinin hem cerrahi tatmin hem de hasta memnuniyeti açısından yüz güldürücü ameliyatlarındandır (8, 9). Preoperatif değerlendirmede hastaların şikâyet sebebinin sadece kozmetik değil fonksiyonel olduğu da saptanmaktadır. Nöroşirürji polikliniklerine makromeme nedeniyle bel ya da boyun fıtığı olan başvuran hastaların olduğu bilinmektedir.(10) Operasyon sonrası makromemeye ilişkili semptomların kısa sürede düzeldiği belirtilir. Meme rezeksiyon miktarı ile makromemeye bağlı sırt ve boyun ağrısı arasındaki bağlantı bilinmekle birlikte bu konu üzerinde yoğunlaşmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (1-5).

Meme küçültme tekniği birçok farklı parametreye bağlı olarak seçilir. Hastanın meme dokusunun yapısı, meme başının yeri ne kadar yukarı taşınacağı, cerrahın tecrübesi gibi faktörler operasyonun haritasını belirlemektedir (2, 11). Özellikle gigantomasti denilen durumlarda serbest meme ucu tekniği hastaların semptomlarını iyileştirmek için tercih edilir. Görece küçük memelerde ise dikey meme küçültme tekniği kullanılabilir (12, 13). Orta boyutlu memelerde geniş paternler tercih edilir. Pedikül seçimi cerrahın cerraha farklılık gösterse de biz klinik pratiğimizde genellikle süperomedial pedikülü tercih etmekteyiz.

Çalışmamızda çıkartılan doku miktarına göre grupları 3 gruba ayırdık. Hastaların yaş ortalamalarının arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak çıkartılan doku miktarı ve BKİ'ler arasında anlamlı fark saptandı. Özellikle 2000 gramdan fazla çıkartılan grupta BKİ ile çıkartılan doku miktarı arasında pozitif korelasyon saptandı. Hastaların preoperatif ve postoperatif muayene bulguları değerlendirildiğinde Hareket kısıtlılığı ve sutyen izinin her üç grupta da anlamlı olarak değiştiği saptandı. Çıkartılan dokudan bağımsız hastaların hareket kısıtlılığı azalmıştır. Sırt ve omuz ağrısı genellikle birbirleriyle paralel olarak birliktelik göstermektedir. Çalışmamızda da bu iki semptomun özellikle 1000 gram ve daha fazla çıkartılan gruplarda anlamlı bir şekilde değiştiği görülmektedir. Kızarıklık ve kaşıntı meme dokusunun sternum ve çevresine sürekli bası yapmasıyla oluşmaktadır. Bu şikâyetin oluşabilmesi için genellikle gigantomasti veya ona yakın büyüklükte bir meme dokusu gerekmektedir (11). Çalışmamızda da grup 3'te

kızarıklık ve kaşıntı semptomlarında önemli ölçüde azalma görülmektedir. Açıkçası, aynı boyuttaki bir memenin ideale yakın vücut ağırlığına sahip ve atletik bir kadın üzerindeki etkisi, birkaç santim daha uzun olan aşırı kilolu, hareketsiz bir kadın üzerindeki etkisinden farklıdır. Bu çalışmada artan BKİ ile çıkartılan meme dokusu miktarının artması arasında bir korelasyon vardır. Ancak bu korelasyon 2000 gram ve üstünde çıkartılan dokular için gereklidir. Bu zaten beklenen bir durumdur. Diğer bir önemli durum ise, sigorta şirketlerinin operasyon masraflarını karşılarken genellikle çıkartılan doku miktarı fazla olan hastalar için ödeme yapma eğiliminde olmasıdır. Ancak çalışmamız göstermiştir ki ağrı ve kaşıntı semptomları sadece çıkartılan doku miktarı fazla olan hastalarda değil, çıkartılan doku miktarı görece az olan hastalarda da görülmektedir.

Literatürdeki benzer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda üç grubun semptomları da kendi arasında karşılaştırılmıştır. Hareket kısıtlılığı, omuz ağrısı ve sutyen izinin preoperatif dönemde grup 3'te yüksek olduğu görülmüştür. Operasyon sonrası dönemde de olsa grup 3'te sutyen izi skoru anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Literatürde meme küçültme sonrası semptomların rahatlamasını esas alan birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların büyük bir kısmında çıkartılan doku miktarına göre gruplandırma yapılmamıştır. Spector ve arkadaşları ise çıkartılan doku miktarlarını baz alarak gruplandırma yaptıkları çalışmalarında BKİ ile çıkartılan doku miktarı arasındaki korelasyonu 1000 gram ve üstü dokular için saptamışlardır (3). Bizim çalışmamızda ise bu sayı 2000 gramdır. Spector ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında 2000 gram ve üstü çıkartılan doku miktarı olan hastalarda omuz ağrısının azaldığını 1000 gram ve üzeri çıkartılan hastalarda sırt ve boyun ağrısında anlamlı derecede azalma olduğunu belirtmişlerdir (14).

Yao ve arkadaşları yaptıkları kapsamlı çalışmalarında çıkartılan doku miktarlarını 500 gram ile 1000 gram üstü olarak belirtmişlerdir (6). Çalışmamızdan farklı olarak içeriğinde fonksiyonel ve kozmetik soruların olduğu skalaları kullanmışlardır. Çalışmalarında buldukları sonuçlara göre, her ne kadar 1000 gram ve üstü doku çıkartılan hastaların hayat kalitesi ve fonksiyonel durumları daha iyi olsa da

istatistiksel olarak aralarında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, bulgularımızın kalitesi anket yanıt oranıyla sınırlıdır. Meme küçültme cerrahisi planlanan tüm hastalar çalışmaya katılmaya davet edilmiş olsa da, alınan katılımcılar meme küçültmeyi düşünen genel popülasyonu temsil etmeyebilir. Çalışmanın zayıf yönlerinden biri, ağrının öznel bir kavram olmasıdır. Objektif ölçümü kolay değildir. Ayrıca ağrıya verilen tepki kişiden kişiye değişir. Bu nedenle ölçümde esas olan hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmaktır. Diğer bir zayıflık, çalışmaya dahil edilen vaka grubunun homojen olmamasıdır. Öncelikle çalışmamız prospektif değil, retrospektif bir çalışmadır. Her ne kadar güç analizleri sonucu istatistiksel olarak yeterli miktarda hasta sayısı çalışmaya dahil

edilse de daha fazla hastanın dahil edilmesi popülasyonu daha iyi yansıtabilecektir. Ölçümlerde cinsel hayatı ölçen herhangi bir soru mevcut değildi. Ayrıca mevcut ağrıları optimize eden diğer branşların skalaları kullanılmadı.

SONUÇ

Sonuç olarak BKİ ile meme küçültme operasyonu sırasında çıkartılan doku miktarı, yüksek BKİ ve yüksek miktarda eksizyon materyali olduğu şartlarda korelidir. Ayrıca çıkartılan doku miktarından bağımsız olarak, hastaların semptomlarında iyileşme görülmektedir.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız yoktur.

Kaynaklar

1. Foreman KB, Dibble LE, Droge J, Carson R, Rockwell WB. The impact of breast reduction surgery on low-back compressive forces and function in individuals with macromastia. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124(5):1393-9.
2. Collins DE, Kerrigan CL, Kim M, Lowery JC, Striplin DT, Cunningham B, et al. The effectiveness of surgical and nonsurgical interventions in relieving the symptoms of macromastia. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(5):1556-66.
3. Spector JA, Singh SP, Karp NS. Outcomes after breast reduction: does size really matter? *Annals of Plastic Surgery*. 2008;60(5):505-9.
4. Blomqvist L, Brandberg Y. Three-year follow-up on clinical symptoms and health-related quality of life after reduction mammoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114(1):49-54.
5. Chadbourne EB, Zhang S, Gordon MJ, Ro EY, Ross SD, Schnur PL, et al., editors. *Clinical outcomes in reduction mammoplasty: a systematic review and meta-analysis of published studies*. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.
6. Yao A, LaFontaine S, Sultan SM, Rizzo AM, Draper L, Benacquista T, et al. Do larger reductions yield larger returns? patient-reported outcomes as a function of specimen weight in bilateral reduction mammoplasty. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2021;74(10):2537-49.
7. Hall-Findlay EJ. A simplified vertical reduction mammoplasty: shortening the learning curve. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;104(3):748-59.
8. Cruz-Korchin N, Korchin L. Vertical versus Wise pattern breast reduction: patient satisfaction, revision rates, and complications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;112(6):1573-8.
9. Glatt BS, Sarwer DB, O'Hara DE, Hamori C, Bucky LP, LaRossa D. A retrospective study of changes in physical symptoms and body image after reduction mammoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;103(1):76-82.
10. Papanastasiou C, Ouellet JA, Lessard L. The effects of breast reduction on back pain and spine measurements: a systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2019;7(8).
11. Chao JD, Memmel HC, Redding JF, Egan L, Odom LC, Casas LA. Reduction mammoplasty is a functional operation, improving quality of life in symptomatic women: a prospective, singlecenter breast reduction outcome study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;110(7):1644-52.
12. Mandrekas A, Zambacos G, Anastasopoulos A, Hapsas D. Reduction mammoplasty with the inferior pedicle technique: early and late complications in 371 patients. *British journal of plastic surgery*. 1996;49(7):442-6.
13. Hidalgo DA. Improving safety and aesthetic results in inverted T scar breast reduction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;103:874-86.
14. Spector JA, Kleinerman R, Culliford IV AT, Karp NS. The vertical reduction mammoplasty: A prospective analysis of patient outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;117(2):374-81.

Gebelikte nadir bir akut karın nedeni: Spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü

An unusual reason for acute abdomen in pregnancy: Spontaneous renal calyceal diverticulum rupture

İlhan Hekimsoy¹

Halil Bozkaya¹

Özgür Çakmak²

Serkan Güneyli³

¹ Medicana International İzmir Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

² Medicana International İzmir Hastanesi, Üroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

³ Bakırçay Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Gebelikte üriner sistem komplikasyonları sık görülmekle birlikte renal toplayıcı sistem rüptürü oldukça nadirdir. Bu çalışmada, ani başlangıçlı yan ağrısı nedeniyle tetkik edilen ve görüntüleme yöntemleri ile spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü tanısı alan gebe hasta sunulmaktadır. Kalisiyel divertiküller genellikle insidental olarak saptanmakla birlikte nadiren gelişen rüptür sonucu akut karın etiyolojisinde yer alırlar. Daha sık olarak izlenen akut karın nedenleri ile benzer klinik bulgular vererek tanısız gecikmeye ve gebelikle ilişkili komplikasyonlara yol açabileceği için akut karın nedeniyle araştırılan gebe olgularda nadir de olsa spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü de akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akut karın, kalisiyel divertikül, kalisiyel rüptür, gebelik.

ABSTRACT

Renal collecting system rupture is exceedingly uncommon, despite the fact that urinary system issues are frequently experienced during pregnancy. This report presents a case of a pregnant patient who underwent examination for sudden onset flank pain and was later found to have spontaneous renal calyceal diverticulum rupture via imaging techniques. Although calyceal diverticula are usually detected incidentally, they are rarely involved in the etiology of acute abdomen due to rupture. Even though rare, spontaneous renal calyceal diverticulum rupture should be taken into account in pregnant patients with acute abdomen since it can cause diagnostic delay and pregnancy-related complications by presenting with clinical findings similar to the more common causes of acute abdomen.

Keywords: Acute abdomen, calyceal diverticulum, calyceal rupture, pregnancy.

GİRİŞ

Renal kalisiyel rüptür çoğunlukla üreter taşına bağlı renal toplayıcı sistemin basıncının artması sonucu gelişmektedir (1). Daha nadiren primer maligniteli olgularda üretere dışarıdan bası, posterior üretral valv, üreteropelvik bileşke darlığı, vasküler yapıların üretere basısı veya gebelik (1–3) gibi nedenlere bağlı olarak da

gelişebilmektedir. Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler nedeniyle hidronefroz gibi üriner sistem komplikasyonları sıklıkla izlenmekle birlikte oldukça nadiren renal toplayıcı sistem rüptürü gelişmektedir (3). Nadir görülmesi ve daha sık görülen akut karın nedenleri ile benzer klinik bulgular vermesi, tanı ve tedavide gecikmeye yol açabilmektedir (4, 5).

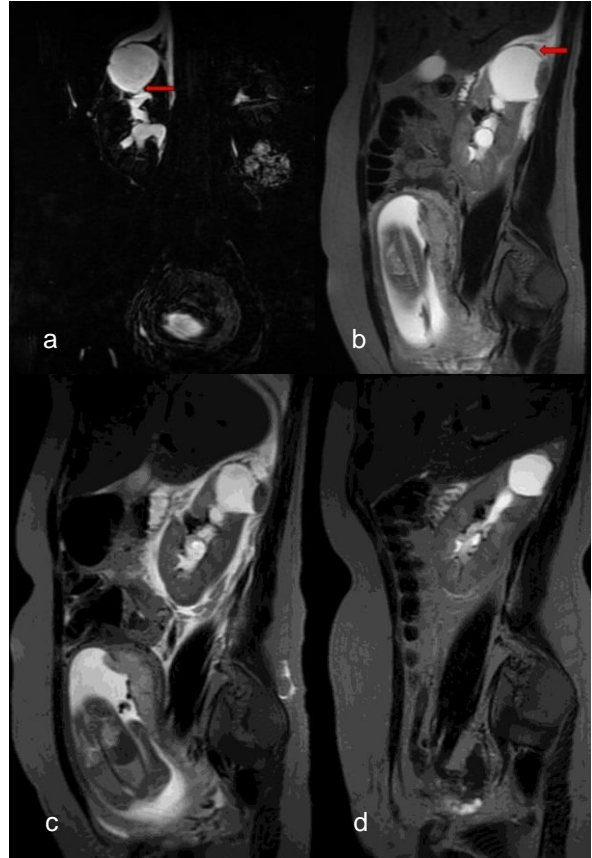
Sorumlu yazar: İlhan Hekimsoy
Medicana International İzmir Hastanesi, Radyoloji Bölümü,
İzmir, Türkiye
E-posta: ihkimsoy@hotmail.com
Başvuru tarihi: 31.07.2022 Kabul tarihi: 12.11.2022

Bu çalışmanın amacı, spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü tanısı alan 21 haftalık gebe hastayı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları eşliğinde sunarak, gebelikte oldukça nadir bir akut karın sebebine dikkat çekmektir. Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşında, G1P0, 20 hafta 6 günlük gebe ani başlangıçlı sağ yan ağrısı nedeniyle hastanemize başvurdu. Tam kan sayımında lökositoz izlenmeyen olguda, CRP değeri artmış olup 12.1 mg/dl (referans: 0-5) olarak saptandı. Yapılan idrar tahlilinde bol miktarda eritrosit mevcut olup, enfeksiyon lehine bulguya rastlanmadı. Üriner sistem taşı ön tanısı ile yapılan ultrasonografi (US) tetkikinde, sağ böbrek pelvikalisiyel sisteminde grade II hidronefroz, perirenal alanda sıvama tarzı serbest sıvı ve üst polde yaklaşık 5 cm boyutunda içerisinde sıvı-sıvı seviyelenmesi olan hemorajik kist izlendi. Ancak taş saptanmadı. Bunun üzerine elde olunan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, US'de izlenen hemorajik kistik lezyonun üst pol minör kaliksleri ile ilişkili kalisiyel divertikül olduğu anlaşıldı (Şekil-1a). Kalisiyel divertikülün süperior duvarında rüptür lehine düzensizlik ve perirenal alanda serbest sıvı izlendi (Şekil-1b). Sağ üreter, uterus basısı ile ilişkili, II. anatomik darlık düzeyine dek dilateydi. Üriner sistemde taş ayırt edilmedi.

Takip periyodunda ağrısı şiddetlenerek omuza yayılan olgunun, tekrarlanan US ve MRG tetkiklerinde perirenal alanda izlenen serbest sıvı miktarında belirgin artış ve retroperiton boyunca yayılım saptanması üzerine (Şekil-1c), üretere JJ-stent yerleştirildi. İşlem sonrasında ağrı dramatik iyileşme gözlemlendi. Gebelik süresince ek komplikasyon izlenmeyen olgunun postpartum dönemdeki kontrol MRG tetkikinde basının ortadan kalkması ile hidronefroz bulgularında gerileme ve kalisiyel divertikül boyutlarında azalma saptandı (Şekil-1d).



Şekil-1a. 27 yaş kadın olgu, manyetik rezonans görüntüleme, T2A ince kesit koronal görüntü. Sağ böbrek üst pol minör kaliksleri ile ilişkili kalisiyel divertikül ile uyumlu lezyon, pelvikalisiyel sistemde dilatasyon ve perirenal alanda serbest sıvı izleniyor (ok: kalisiyel bağlantı düzeyi). **1b.** T2A sagittal görüntü. Sağ böbrek üst polünde içerisinde kalsiyum sütü veya hemorajiye ait hipointens alan da izlenen kalisiyel divertikül ile uyumlu lezyonun süperior konturunda düzensizlik ve perirenal alanda serbest sıvı mevcuttur (ok: kalisiyel divertikül süperior konturundaki düzensizlik). **1c.** T2A sagittal görüntü. Takip periyodunda perirenal alanda izlenen sıvı miktarında artış ve retroperiton boyunca yayılım izleniyor. **1d.** T2A sagittal görüntü. Doğum sonrası 3. aydaki kontrolünde kalisiyel divertikül boyutlarında azalma ve pelvikalisiyel dilatasyonda gerileme mevcuttur.

TARTIŞMA

Kalisiyel divertikül, pelvikalisiyel sistem ile ilişkili kaliksin renal parankim içerisine cepleşmesi olup, renal görüntüleme yapılan olguların %0.2-0.6'sında görülmektedir (6). Konjenital olabileceği gibi, enfeksiyon, basit kist rüptürü veya veziköüretal reflü gibi sebeplere ikincil de gelişebilmektedir. İki tipi tanımlanmış olup, daha sık olarak görülen ve olgumuzda da mevcut olan

minör kaliks ile ilişkili tip I formu genellikle üst polde yer alırken, daha nadir görülen renal pelvis ile ilişkili tip II formu ise genellikle böbrek orta kesiminde izlenir (6). Kalisiyel divertiküller genellikle asemptomatik olup, insidental olarak saptanmaktadır. Ancak ikincil enfeksiyon, taş oluşumu veya çok büyük ise oluşturduğu bası ile ilişkili ağrı gibi komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiş olup, rüptür ise oldukça nadir olarak görülen bir komplikasyondur (6, 7). Üriner sistem komplikasyonları, gebelikte ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle sıklıkla karşılaşılmaktadır. Gebe olguların yaklaşık %80'inde, 20. hafta ile doğum sonrası 2. haftaya kadar sürebilen fizyolojik piyeloureteral genişleme bildirilmiştir (2). Hidronefroz, bu kadar sık görülmesine rağmen gebelerin yalnızca %3'ünde semptom vermektedir (3). Spontan renal kalisiyel rüptür ise gebelikte oldukça nadir görülen bir üriner sistem komplikasyonu ve akut karın nedenidir. Literatürde 20'den az olgu mevcut olup, yalnızca bir olguda perinatal dönemde postpartum 13. günde kalisiyel divertikül rüptürü bildirilmiştir (2, 3, 8). Olgumuzda olduğu gibi, ilk semptom genellikle yan ağrısıdır. Üriner kaçağın derecesine bağlı olarak ağrının şiddeti ve yayılımı değişebilmektedir. Bu nedenle apandisit (4), piyelonefrit, kolelitiazis, plasental abrupsiyon veya uterin rüptür gibi diğer akut karın sebepleri ile karışabilecek fizik muayene bulgularına neden olabilmektedir. Literatürde gecikmiş tanın erken doğuma neden olabileceği bildirilmiştir (3, 5).

Kaynaklar

1. Gershman B, Kulkarni N, Sahani DV, Eisner BH. Causes of renal forniceal rupture. *BJU Int.* 2011; 108 (11): 1909–12.
2. Satoh S, Okuma A, Fujita Y, Tamaka M, Nakano H. Spontaneous rupture of the renal pelvis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2002; 19 (4): 189–95.
3. Boekhorst F, Bogers H, Martens J. Renal pelvis rupture during pregnancy: diagnosing a confusing source of despair. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014208400.
4. Fluke LM, Hoagland BD, Bedzis SM, Johnston MG. Spontaneous Renal Calyceal Rupture: A Rare Cause of an Acute Abdomen in Pregnancy. *Am Surg.* 2016; 82 (8): e196-7.
5. Hanson B, Tabbarah R. Preterm Delivery in the Setting of Left Calyceal Rupture. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015; 2015: 906073.
6. Waingankar N, Hayek S, Smith AD, Okeke Z. Calyceal Diverticula: A Comprehensive Review. *Rev Urol.* 2014; 16 (1): 29–43.
7. Yamasaki T, Yoshioka T, Imoto M, Aoki H, Fujio K, Uehara S, et al. Rupture of a Calyceal Diverticulum Secondary to Ureteroscopy: A Rare Complication. *Case Rep Urol.* 2018; 2018: 9285671.
8. Natsume O, Yamamoto M, Momose H, Suemori T, Shiomi T, Yamada K. [Percutaneous management of perinatal spontaneous rupture of a calyceal diverticulum]. *Hinyokika Kyo.* 1988; 34 (8): 1431–6.
9. Upputalla R, Moore RM, Jim B. Spontaneous forniceal rupture in pregnancy. *Case Rep Nephrol.* 2015; 2015: 379061.
10. Jalbani IK, Ather MH. Renal forniceal rupture in pregnancy secondary to obstructive renal stone presenting with acute renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25 (5): 1081–3.

Laboratuvar verileri ayırıcı tanıyı daraltmada faydalı olmakla birlikte esas tanı görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır (9). US ve MRG, iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle gebelikte tercih edilen görüntüleme yöntemleridir. US incelemede, kalisiyel divertikül renal kist ile benzer görüntüleme bulguları verirken, kesitsel görüntüleme yöntemleri ile kalisiyel sistemle bağlantının gösterilmesi tanı koydurucudur.

Tedavi üriner kaçağın kendini sınırlayıp sınırlanmamasına göre değişmekte olup, tip I olarak sınıflandırılan sınırlanmış üriner kaçak varlığında konservatif tedavi tercih edilirken, tip II olarak sınıflandırılan sürekli kaçak varlığında perkütan nefrostomi veya JJ-stent tercih edilen tedavi yöntemleridir (10). Sonraki gebeliklerde rekürrens gelişimini bildiren yayın bulunmamaktadır. Ancak gelişen anatomik hasara bağlı tekrarlama riski nedeniyle nefroloji ve üroloji takibi önerilmektedir (9).

SONUÇ

Spontan renal kalisiyel divertikül rüptürü, gebelikte oldukça nadir bir akut karın nedeni olmakla birlikte, doğru ve hızlı tanı olası gebelikte ilişkili komplikasyonların ve gereksiz laparotomilerin önlenmesi yönünden önem taşımaktadır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

The subtleties of insulin treatment in patients with lipodystrophy

Lipodistrofili hastalarda insülin tedavisinin incelikleri

Ilgin Yildirim Simsir¹  Utku Erdem Soyaltin¹  Sevki Cetinkalp¹  Baris Akinci² 

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Disorders, Izmir, Türkiye

² Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Disorders, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

In the treatment of Diabetes Mellitus (DM), which develops on the basis of insulin resistance in patients with lipodystrophy (LD) often require high doses of insulin. Traditionally in practice is to gradually increase the insulin doses to achieve blood glucose normalization.

The fact that high insulin doses require a larger injection volume, which causes impairment in the absorption of insulin from the subcutaneous tissue to the circulation.

In this article, we discussed the clinical approach to insulin practice in the treatment of DM in patients with LD and reviewed systematically the literature.

Keywords: İnsulin treatment, lipodystrophy, concentrated insulins.

ÖZ

Lipodistrofi (LD) hastalarında insülin direnci temelinde gelişen Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde sıklıkla yüksek doz insüline ihtiyaç duyulur. Pratikte sıklıkla uygulanan kan şekeri normalleşmesini sağlamak için insülin dozlarını kademeli olarak arttırmaktır.

Yüksek insülin dozlarının daha büyük enjeksiyon hacmi gerektirmesi, insülinin subkutan dokudan dolaşıma emiliminde bozulmaya neden olur.

Bu yazıda, LD'li hastalarda DM tedavisinde insülin uygulamasına klinik yaklaşımı tartıştık ve literatürü sistematik olarak gözden geçirdik.

Anahtar Sözcükler: İnsulin tedavisi, lipodistrofi, konsantre insülinler.

INTRODUCTION

Lipodystrophy (LD) is a rare metabolic disease characterized by congenital or acquired loss of subcutaneous fat tissue which is generalized or partial in the body and it results in metabolic complications and specific clinical findings (1).

Subcutaneous tissue is located between the skin (epidermis and dermis) and muscle. It consists of an adipose tissue that is separated into adipose lobules by a connective tissue containing collagen, elastin, glycosaminoglycan, blood vessels and lymph vessels.

The pathogenesis of lipodystrophy syndromes is not fully known, but available data suggest different pathogenic mechanisms. Among these

possible mechanisms are adipogenesis disorder due to blockade of preadipocyte-adipocyte differentiation, decreased lipid storage capacity of adipocytes, increased loss of adipocytes as a result of adipocyte apoptosis, deficiency of mature functional adipocytes or abnormal adipocytes. As a result of this pathogenesis, partial or generalized fat tissue loss occurs in the body (1, 2).

Correct insulin administration in lipodystrophy syndromes with high insulin needs has been insufficiently evaluated in the literature. The details of this subject are presented to the literature.

Corresponding author: Ilgin Yildirim Simsir
Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Disorders, Izmir, Türkiye
E-mail: ilginyildirim@hotmail.com
Application date: 03.03.2022 Accepted: 07.12.2022

Insulin resistance

Loss of adipose tissue, a functional endocrine organ, causes severe metabolic abnormalities: hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, Diabetes Mellitus (DM), hypertriglyceridemia, hepatosteatosis and other ectopic steatoses, endothelial dysfunction, abnormal fibrinolysis and coronary artery disease (3).

In the treatment of DM which develops on the basis of insulin resistance in patients with lipodystrophy, the need for high doses of insulin often arises. Although insulin is a hormone that has effects on many different tissues, adipose tissue is one of the organs on which insulin exerts its primary effect. It is thought that the impaired adipocyte biology in LD is the main factor that triggers the complex metabolic mechanisms of end-organ resistance against insulin. As a result of insulin resistance in adipose tissue, free fatty acids increase in plasma, which worsens insulin resistance. Ectopic fat accumulation in muscle tissue is another factor contributing to insulin resistance (4).

Traditionally in practice is to gradually increase the insulin doses to achieve blood glucose normalization. In addition, high insulin doses require a larger injection volume, which causes impairment in the absorption of insulin from the subcutaneous tissue to the circulation. So, increased insulin doses are needed in a vicious circle. Insulin absorption has been shown to

decrease with increasing injection volume and concentration (5, 6). Variability in subcutaneous absorption is an important source of glucose variability in patients using insulin and therefore an important problem in insulin therapy.

Adding the treatments for the pathogenesis of insulin resistance (metformin, thiazolidinediones-TZD-, metreleptin and insulin-like growth factor-IGF1-) to insulin therapy or using them alone can provide metabolic benefits by controlling hyperinsulinemia (7-10). GLP-1 receptor agonists (RA) reduce appetite and activate insulin signaling pathways so they are an attractive therapeutic option in patients with lipodystrophy (11). There are no published studies about usage GLP-1 RA in lipodystrophy patients, but some authors use GLP-1 agonist therapy for patients with familial partial lipodystrophy (12). It should be kept in mind that the risk of pancreatitis accompanying LD will increase with the use of GLP-1 RA. As in generalized lipodystrophy, in cases where the subcutaneous adipose tissue completely lost, the response to be obtained from treatment approaches such as TZD, which is the main treatment target adipose tissue, may be much more marginal than classical type 2 DM (3). Nevertheless, increasing insulin doses without evaluating the pathogenesis may not provide additional benefit besides increasing hyperinsulinemia in clinical practice. Insulin dose requirements reflecting insulin sensitivity are listed in Table-1 (13). However, the values defined in this table are open to discussion.

Table-1. Insulin dose requirements that reflect insulin sensitivity (13).

	Total daily insulin dose	
	U/kg	U/day
Mean insulin requirement in type 1 DM	<1	<100
Mean insulin requirement in type 2 DM	1-2	<200
High dose of insulin requirement	2-3	200-300
Very high dose dose insulin requirement	>3	>300

Insulin application and concentrated insulins

Insulin application guidelines are concerned with the possibility of lipodystrophies occurring at the sites of insulin injection but do not suggest changes in the application techniques in patients with LD (14). Insulin can be applied to the arms, legs, abdomen or buttocks. The thickness of the subcutaneous fatty tissue between the skin and the muscle in the area where insulin is applied is

important. The absorption of human insulin after subcutaneous administration is the rate-limiting step of insulin activity. In patients with LD, the most appropriate site should be recommended for injection according to examination and imaging results. Insulin made into muscle acts faster, its effect lasts shorter, but may cause severe hypoglycemia. It is the standard method to lift a large area of skin by gently pinching it

with two fingers and stick the needle vertically at a 90° angle. Injection angle can be reduced up to 45° in LD patients due to scarcity of subcutaneous adipose tissue. The waiting time, proportional to the insulin dose applied after the plunger of the pen is pressed, should be explained to the patient.

When insulin is used at very high doses, concentrated forms of insulin such as U-500 are

recommended in many studies to administer more insulin with lower volume (15, 16). However, LD patients with severe insulin resistance may not respond to concentrated insulin. The pros and cons of concentrated insulins should be evaluated in patients with LD. Concentrated insulin types and subcutaneous effect profiles are listed in Table-2 (15).

Table-2. Concentrated insulin types and subcutaneous action profiles (15).

Insulin type	Time of action (minutes)	Peak action	Duration of action (hours)
Lispro U-200	<15	30 - 90 minutes	3 - 5
Glargine U-300	90	peakless	>36
Degludec U-200	30-60	peakless	>42
Regular U-500	30	2 - 4 hours	>24
Peglispro	360	peakless	>36

The effect of insulin is conventionally demonstrated by two methods: (a) pharmacokinetic component determined by the degree and rate of absorption, distribution and clearance of insulin and (b) pharmacodynamic component determined by the metabolic effects of insulin. The structure and composition of the subcutaneous tissue play a major role in insulin absorption.

When we examine the concentrated insulins developed to reduce high volume insulin injection;

- Peglispro: The active component is insulin lispro which is linked to a large hydrophilic polyethylene glycol polymer. Peglispro is slowly absorbed after injection and also slowly cleared from circulation due to its structure. It is a hepatic specific molecule, large peglispro molecules can better access to liver tissue through windows (fenestrae) in portal vessels than to peripheral tissues, so it is effective in suppressing hepatic glucose production but has less effect on peripheral tissues, and this feature contributes hypertriglyceridemia. Peglispro has direct hepatotoxic property, failure to suppress lipolysis in peripheral tissue also contribute hepatotoxicity (17, 18).

- U-500 regular: This type of first concentrated insulin has manufactured as a concentrated form of U-100, first from bovine, then for porcine, and finally from regular human insulin. (19, 20). It is the most commonly used in patients with genetic

or acquired severe insulin resistance syndromes, and oldest concentrated form of insulin.

- Degludec U-200: Dihexamers transform into long chain multi hexamers after injection. The zinc in its structure diffuses slowly, allowing the hexamers to be separated one by one and the monomers to be released. This structure dissolves slowly and provides a slow and steady release of active insulin monomers into the circulation (17).

- Glargine U-300: It has the same amino acid sequence and metabolism as U-100, but has different absorption kinetics. Glargine U-300 has a more gradual and slow release. The storage surface of U-300 glargine is 2/3 less (21). Its use in a generalized LD patient has been reported as a case report with successful results (22).

- Lispro U-200: It has the same amino acid sequence and metabolism as lispro U100, but their absorption kinetics are different. The volume that the injection is stored in is reduced by half (23).

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pump

The fact that the basal insulin secretion in our physiology pulsates at intervals of 5-15 minutes is one of the most important factors in preventing the development of insulin resistance (24). Adjusting the basal insulin infusion rate in pulses in the continuous subcutaneous insulin infusion pump may reduce the need for insulin. Infusion

sets can be applied at an angle of 20-45° due to the scarcity of subcutaneous adipose tissue in LD patients. In cases with severe insulin resistance, infusion of U-500 insulin with the CSII pump is also recommended (25). It is stated that the deposits do not prevent absorption from the pump (26). Fiasp and Biochaperone lispro insulin are the ultra fast acting insulins which demonstrated faster appearance in venous blood (4 min.) after subcutaneous administration. They are effective in infusion with the CSII pump, in hypothesis fast absorption rates can make them suitable for use in LD patients with CSII pump (27).

CONCLUSION

Concentrated insulins are therapeutic tools that make diabetes treatment perfect when used in the right patient. However, in LD patients with subcutaneous adipose tissue deficiency, the use of concentrated insulins with slow absorption by storage in subcutaneous tissue does seem

hypothetically challenging due to the limitation of storage space. On the other hand, since the volume of the injection is reduced with concentrated insulins, this time, it may be an advantage in the absence of subcutaneous adipose tissue. Final results should be reported by conducting comparative studies of both basal and prandial concentrated insulins with U-100 insulins in LD patients. It will be more scientific to discuss with these results.

Compliance with Ethical Standards

Authors declare no potential conflicts of interest, whether of a financial or other nature.

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

This study was not funded by any company.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References


1. Oral EA. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4 (1): 61-77. <https://doi.org/10.1023/a:1021827520301>.
2. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2010; 16 (2): 310-23. <https://doi.org/10.4158/EP09154.RA>.
3. Akinci B, Sahinoz M, Oral A, et al. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Apr 24. PMID: 29989768. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/>
4. Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, et al. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (12): 21630-41. <https://doi.org/10.1002/jcp.28821>.
5. Binder C. Absorption of injected insulin. A clinical pharmacological study. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1969; 27 (Suppl. 2): 1-84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1969.tb03069.x>.
6. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 1205121. <https://doi.org/10.1155/2018/1205121>.
7. Vantyghem MC, Vigouroux C, Magre J, et al. Late-onset lipoatrophic diabetes. Phenotypic and genotypic familial studies and effect of treatment with metformin and lispro insulin analog. *Diabetes Care.* 1999; 22 (8): 1374-6. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1374>.
8. Moreau F, Boullu-Sanchis S, Vigouroux C, et al. Efficacy of pioglitazone in familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type: a case report. *Diabetes Metab.* 2007;33(5):385-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.04.005>.
9. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2002; 109 (10): 1345-50. <https://doi.org/10.1172/JC115001>.
10. Satoh M, Yoshizawa A, Takesue M, et al. Long-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I treatment on glucose and lipid metabolism and the growth of a patient with congenital generalized lipodystrophy. *Endocr J.* 2006; 53 (5): 639-45. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-014>.
11. Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A, et al. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 1531-44. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S206053>.


12. Stears A, Hames C. Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update. *Clin Lipidol*. 2014; 9 (2): 235-9. <https://doi.org/10.2217/clp.14.13>.
13. Ovalle F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 90 (3): 231-42. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.025>.
14. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): s106-s107. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S106>.
15. Gonzalvo JD, Patel DK, Olin JL. Concentrated Insulins: A Review and Recommendations. *Fed Pract*. 2017; 34 (Suppl 8): S38-S43. PMID 30766315.
16. Painter NA, Sisson E. An Overview of Concentrated Insulin Products. *Diabetes Spectr*. 2016 Aug; 29 (3): 136-40. <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.3.136>.
17. Garber AJ. Will the next generation of basal insulins offer clinical advantages? *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (6): 483-91. <https://doi.org/10.1111/dom.12219>.
18. Caparrotta TM, Evans M. PEGylated insulin Lispro, (LY2605541)--a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):388-95. <https://doi.org/10.1111/dom.12196>.
19. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract*. 2009;15(1):71-9. <https://doi.org/10.4158/EP.15.1.71>.
20. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1240-4. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1240>.
21. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (9): 873-6. <https://doi.org/10.1111/dom.12283>.
22. Lima JG, Lima NN, Lima RLM, et al. Glargine U300 insulin as a better option than degludec U100 to treat a congenital generalized lipodystrophy patient. *Clin Diabetes Res*. 2017; 1 (1): 14-5. <https://doi.org/10.36959/647/489>.
23. Segal AR, Vootla T, Beaser RS. Insulin: making sense of current options. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45 (4): 845-74. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.009>.
24. Satin LS, Butler PC, Ha J, et al. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*. 2015; 42: 61-77. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.01.003>.
25. Hirsch IB. Practical pearls in insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12 Suppl 1: S23-7. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0022>.
26. Knee TS, Seidensticker DF, Walton JL, et al. A novel use of U-500 insulin for continuous subcutaneous insulin infusion in patients with insulin resistance: a case series. *Endocr Pract*. 2003; 9 (3): 181-6. <https://doi.org/10.4158/EP.9.3.181>.
27. Wilson LM, Castle JR. Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22 (12): 929-36. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0065>.


Deformed bladder activity mimicking pelvic crossed ectopic kidney on Technetium-99m labelled dimercaptosuccinic acid renal cortical scintigraphy

Teknesyum-99m işaretli Dimerkaptosüksinik asit renal kortikal sintigrafide görülmeyen pelvik yerleşimli çapraz ektopik böbreği taklit eden deforme mesane aktivitesi

Fatih Tamer 

Bulent Yazici 

Aylin Oral 

Aysegül Akgün 

Ege University Medical Faculty Department of Nuclear Medicine, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan was performed on a 32-year-old woman with abdominal pain. A normal functioning slightly ptotic right kidney was seen on planar images. There was no activity in the left renal region and a small fusiform activity was seen in the right pelvic area. Pelvic computed tomography (CT) axial images revealed pre-vesical pelvic abscess pushing the bladder posteriorly to the right side. On computed tomography images obtained after percutaneous drainage it was concluded that the activity in the right pelvic area on Technetium-99m DMSA scan was compatible with physiological activity in the bladder.

Keywords: Kidney; scintigraphy; DMSA.

Öz

Karın ağrısı şikayeti olan 32 yaşındaki kadın hastaya Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafik görüntüleme uygulandı. Planar görüntülerde sağ böbrek hafif pitotik yerleşimde ve normal fonksiyona sahipti. Sol renal lojda aktivite izlenmedi ve sağ pelvik alanda fuziform şekilli bir aktivite görüldü. Pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) aksiyal görüntülerinde mesane anteriorunda mesaneyi posteriora ve sağa doğru iten apse ile uyumlu koleksiyon saptandı. Perkütan drenaj sonrası elde edilen BT görüntüleri ile birlikte yorumlandığında, Teknesyum-99m DMSA taramasında sağ pelvik bölgede gözlenen aktivitenin mesanedeki fizyolojik aktivite ile uyumlu olduğu değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Böbrek; sintigrafi; DMSA.

Patient presentation

Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan was performed on a 32-year-old woman with complaints of back and pelvic pain. A normal functioning right kidney (black arrows) was seen on anterior (Figure-1A) and posterior (Figure-1B) planar images. There was no activity in the left renal region, suggesting a non-

functional kidney or left renal agenesis. In addition, a small bean-shaped activity (black arrowheads), with a concave medial border, was shown in the right pelvic area. At first, this activity was thought to represent a pelvic crossed ectopic atrophic kidney as no kidney was demonstrated in the left renal region.

Corresponding author: Fatih Tamer
Ege University Medical Faculty Department of Nuclear
Medicine, Izmir, Türkiye
E-mail: drfatihamer@gmail.com
Application date: 26.05.2022 Accepted: 12.12.2022

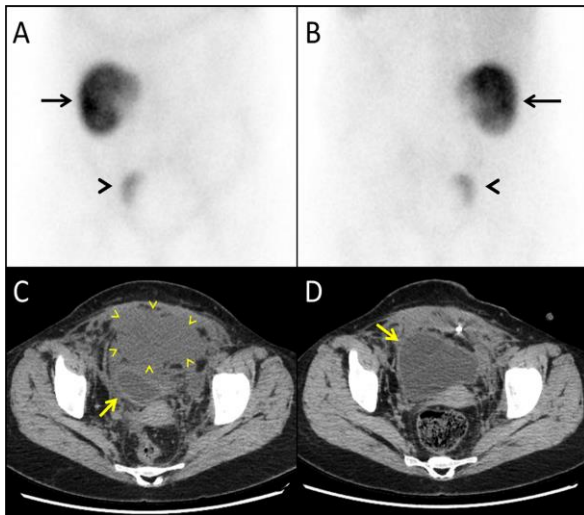


Figure-1. On **A)** Anterior, **B)** Posterior Technetium-99m DMSA planar images, there was no activity in the left renal region, suggesting a non-functional kidney or left renal agenesis. A small fusiform activity (black arrowheads), which was thought to be a pelvic crossed ectopic atrophic kidney, was shown in the right pelvic area. **C)** Axial CT image showed a fluid collection in the pre-vesical area, which pushed the bladder (yellow arrow) to the right posterolateral side of the vesical region. **D)** After percutaneous abscess drainage, control CT showed regression of the abscess, and the nearly normal shaped bladder (yellow arrow).

A few days later, the patient underwent pelvic computed tomography (CT) to clarify the complaint of pelvic pain and the findings on the DMSA scan. Axial cross-sectional image (Figure 1C) showed a fluid collection, measuring 80x56 mm, in the pre-vesical area, which pushed the bladder posteriorly and to the right side. It was understood that the pelvic activity on the Technetium-99m DMSA scan was compatible with physiological activity in the deformed bladder. The left kidney was seen in normal localization and was evaluated as non-functional based on CT and DMSA findings. The patient was followed-up in the urology department with

the diagnosis of a pelvic abscess. Percutaneous abscess drainage was performed and the control CT showed regression of the abscess, drainage catheter in the pre-vesical area and, the nearly normal shaped bladder.

Bladder variations have been reported on bone scans and Technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) renal imaging in the past. These studies demonstrated bladder displacement or dis-configuration by extrinsic or intrinsic reasons. Some of them have shown pelvic and intestinal masses as extrinsic causes (1). In the other studies, bladder filling defects were due to intrinsic causes such as bladder carcinoma and bladder stones (2-3). Evaluation of bladder deformities is easier in Technetium-99m methylene diphosphonate (MDP) bone scan and Technetium-99m DTPA renal scan because physiological excretions of these radiopharmaceuticals are largely via the bladder. However, since the binding of Technetium-99m DMSA to serum proteins is approximately 90%, the renal extraction rate of Tc-99m DMSA is only 5.8% (4). Also, patients usually urinate prior to scintigraphy to be taken at 2 or 3 hours after injection. Therefore, it is difficult to evaluate bladder deformities in a Technetium-99m DMSA scan. Even the bladder is not sometimes taken into the imaging area. To the best of our knowledge, there wasn't any study with Technetium-99m DMSA defining bladder dis-configuration in the literature.

In addition, some previous studies emphasized the contribution of single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) to clarifying suspicious activities such as urinomas on dynamic renal scans (5). The correct diagnosis could have been made in the same session with SPECT/CT, but it had not been performed with our patient.

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest.

References

1. Bilchik TR, Spencer RP. Bladder variants noted on bone and renal imaging. *Clin Nucl Med* 1993 18 (1): 60-7.
2. Villasboas-Rosciolesi D, Cárdenas-Perilla R, García-Burillo A, Castell-Conesa J. Giant urinary bladder stone: incidental finding in (99m) Tc-DTPA renography. *Clin Nucl Med* 2014 39 (7): 667-8.
3. De Geeter F, Goethals L. Utility of pelvic bone SPET in imaging urinary bladder filling defects in urinary bladder carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2010 13 (1): 59-62.
4. de Lange MJ, Piers DA, Kosterink JG, et al. Renal handling of technetium-99m DMSA: evidence for glomerular filtration and peritubular uptake. *J Nucl Med* 1989 30 (7): 1219-23.
5. Yazici B, Oral A, Akgün A. Contribution of SPECT/CT to Evaluate Urinary Leakage Suspicion in Renal Transplant Patients. *Clin Nucl Med* 2018 43 (10): e378-e380.



EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

Ek Sayı: Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Yazı dili İngilizcedir. Yılda 2 kez elektronik olarak yayınlanır.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icjme.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: www.nap.edu/catalog/5140.html).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

İntihal taraması: Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda egetipdergisi.com.tr veya dergipark.gov.tr/etd adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

Araştırma Makalesi, yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

Olgu Sunumu, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Klinik Görüntü, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

Teknik Not, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Davetli Derleme Yazıları, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

Genel biçim

- a- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- b- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- c- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- d- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- e- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- g- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- h- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- i- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

Ana Metin

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Özler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “()” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Erken görünümde (E-pub) makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

Başvuruda Yüklenecek Belgeler

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.

Editör Yazışmaları

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova, 35100, İzmir, Türkiye

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egetipdergisi.com.tr/



EGE JOURNAL OF MEDICINE Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

Supplement: If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The written language is English. It is published electronically twice a year.

Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

Conflicts of interest: Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Screening for plagiarism: Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either egetipdergisi.com.tr or dergipark.gov.tr/etd.

Original Articles comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

Case Reports should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

Clinical Image should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

Technical Note should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

Invited Reviews are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

General format

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

Cover Letter

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

Main Text

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

Abstracts

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

Keywords

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). The Cornea. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Documents to be uploaded:

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

REVISIONS

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

Editorial Correspondence

Ege University Faculty of Medicine Publication Office

Bornova, 35100, Izmir, Türkiye

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egedergisi.com.tr/



EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

Ege Tıp Dergisi

Ege Journal of Medicine



RESEARCH ARTICLES

- Validation of the Turkish beverage picture set: a controlled picture set for cognitive measurement and cognitive bias modification paradigms**
Sevgül Türkoğlu Ali Saffet Gönül Sonia Amado Mehmet Çağdaş Eker 1
- Effects of hyperbaric oxygen therapy on the morphological characteristics and survival of MCF-7 breast cancer cells**
Gürkan Yiğittürk Serkan Ergözen Hülya Elbe Anıl Yücel 12
- Assessment of Resveratrol's effects comparatively with zinc in experimental rat testicular damage induced by Cyclophosphamide**
Özlem Yılmaz Cansın Şirin Canberk Tomruk Elif Karadadaş Burcu Denizlioğlu Gülinnaz Ercan Aslı Suner 18
- Colpopoiesis in the surgical treatment of pelvic organ prolapse: clinical experience**
Gökay Özçeltik 30
- The role of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery training**
Mehmet Üstün Korhan Tuncer Göksever Akpınar Buğra Sağlam Necdet Güler Özer Makay 36
- Investigation of the association of immunohistochemical mismatch repair (MMR) protein expression with prognostic parameters in endometrial carcinomas**
Gürdeniz Serin Pınar Savaş Necmettin Özdemir Osman Zekioğlu Levent Akman 41
- Naringin attenuates CCl4-induced hepatocyte damage through inhibiting endoplasmic reticulum stress**
Umut Kerem Kolaç 48
- The evaluation of the comparison between pre- and post-pandemic era regarding emergency psychiatric consultations**
Vildan Çakır Kardeş Gökçe Telli 55
- Problems experienced in preschool and primary school children with type 1 diabetes mellitus regarding disease management at school**
Nurdan Çiftci Emine Çamtosun İsmail DüNDAR Aşehan Akıncı 61
- Effects of Covid-19 pandemic on algology practice: single-center clinical study results**
Burcu Özalp Horsanalı Hüsnü Yılmaz Kazım Koray Özgül Meltem Uyar Can Eyigör 68
- Primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: maternal and neonatal outcomes**
Fırat Ökmen Hüseyin Ekici Didem Gül Sarıtaş Metehan İmamoğlu Turnagül Eker Ahmet Mete Ergenoğlu 74
- Assesment of knowledge of hand hygiene in health care settings among hospitalized patients**
Hacer Deniz Özkaya Aslı Suner Çağrı Büke 81
- Validity and reliability of the Turkish version of the Brief Medication Questionnaire**
Yasin Altun 95
- Evaluation of Physician's knowledge, attitudes and behaviors about the pharmacovigilance of the COVID-19 vaccine program**
Sema Ketenci Nazife Gökçe Akpınar Rukiye Çakır Çobanoğlu 103
- Evaluation of optic nerve sheath diameter in the management of patients with traumatic brain injury in emergency department**
Özge Can Murat Erel Sercan Yalçınlı Funda Karbek Akarca 112
- Multimorbidities and polypharmacy in ageing hemophilia patients**
Eren Arslan Davulcu Zühal Demirci Güray Saydam Fahri Şahin 119
- Percutaneous lung needle biopsy: technique, complications and diagnostic accuracy**
Emrah Akay Sergen Mısırlı Gülen Demirpolat Nurhan Sarıoğlu Serpil Paksoy Erdoğan Bülbül Bahar Yanık 125
- A comprehensive analysis of subungual melanomas in a tertiary center: Is amputation outmoded?**
Mehmet Emre Yeğin Vasif Mammadov Ege Topaloğlu Ersin Gür Yiğit Özer Tiftikcioğlu Tahir Gürler 134
- Novel receptor tyrosine kinase mutations in rare paranasal sinus cancers and their potential functional implications**
Bakiye Göker Bağca Sercan Göde Göksele Turhal Neslihan Pınar Özateş Ali Veral Cumhuriyet Gündüz Çiğir Biray Avcı 139
- Investigation of the relationship between the amount of tissue removed in breast reduction operations and the change in symptoms**
Burak Sercan Erçin Burak Ergün Tatar 155

CASE REPORT

- An unusual reason for acute abdomen in pregnancy: Spontaneous renal calyceal diverticulum rupture**
İlhan Hekimsoy Halil Bozkaya Özgür Çakmak Serkan Güneçli 161

REVIEW

- The subtleties of insulin treatment in patients with lipodystrophy**
İlgin Yıldırım Simsir Utku Erdem Soyaltın Sevki Cetinkalp Baris Akinci 164

IMAGE PRESENTATION

- Deformed bladder activity mimicking pelvic crossed ectopic kidney on Technetium-99m labelled dimercaptosuccinic acid renal cortical scintigraphy**
Fatih Tamer Bulent Yazici Aylin Oral Aysegül Akgün 169



Volume: 62
Issue: 1
March - 2023



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113